

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 2013 に準拠して作成

プロスタグランジン F_{2α} 誘導体 / β 遮断薬配合

緑内障・高眼圧症治療剤

トラチモ[®] 配合点眼液「ニットー」

TraTimo[®] Combination Ophthalmic Solution 「NITTO」

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	点眼剤
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 0.04mg、日局 チモロールマレイン酸塩 6.8mg(チモロールとして 5.0mg)含有
一 般 名	和名:トラボプロスト(JAN)・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 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日:2019年2月15日 薬価基準収載年月日:2019年6月14日 発 売 年 月 日:2019年6月14日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元:東亜薬品株式会社 発 売 元:日東メディック株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日東メディック株式会社 おくすり相談窓口 TEL:03-3523-0345 FAX:03-3523-0346 医療関係者向けホームページ http://www.nittomedic.co.jp/index.html

本IFは2019年3月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 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。
- ② I F 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「I F 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。

【 I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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 2013」（以下、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【 I F の発行】

- ① 「 I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 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、「 I F 記載要領 2013」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」においては、 P D F 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ある。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、 I F 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、 I F 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、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	13
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	13
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	14
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	16
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	17
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	17
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	17
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	18
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	18
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	19
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	19
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5	2. 毒性試験	19
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	X. 管理的事項に関する項目	20
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	20
6. 溶解後の安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	20
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	3. 貯法・保存条件	20
8. 溶出性	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	20
9. 生物学的試験法	6	5. 承認条件等	20
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	6. 包装	20
11. 製剤中の有効成分の定量法	6	7. 容器の材質	20
12. 力価	7	8. 同一成分・同効薬	20
13. 混入する可能性のある夾雑物	7	9. 国際誕生年月日	20
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
15. 刺激性	7	11. 薬価基準収載年月日	21
16. その他	7	12. 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	21
V. 治療に関する項目	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
1. 効能又は効果	8	14. 再審査期間	21
2. 用法及び用量	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
3. 臨床成績	8	16. 各種コード	21
VI. 薬効薬理に関する項目	9	17. 保険給付上の注意	21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9	XI. 文献	22
2. 薬理作用	9	1. 引用文献	22
2. 薬理作用	9	2. その他の参考文献	22
VII. 薬物動態に関する項目	11	XII. 参考資料	23
1. 血中濃度の推移・測定法	11	1. 主な外国での発売状況	23
2. 薬物速度論的パラメータ	11	2. 海外における臨床支援情報	23
3. 吸収	11	XIII. 備考	24
4. 分布	11	1. その他の関連資料	24
5. 代謝	12		
6. 排泄	12		
7. トランスポーターに関する情報	12		
8. 透析等による除去率	12		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トラチモ配合点眼液「ニットー」はトラボプロスト(プロスタグランジン製剤)とチモロールマレイン酸塩(β 遮断薬)を含有する配合点眼液である。

トラボプロストはプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体で、ぶどう膜強膜経路からの流出促進作用による眼圧降下作用を有し、日本においては 2007 年に緑内障・高眼圧症治療剤として発売されている。一方、チモロールマレイン酸塩は、非選択的な β 遮断薬で眼房水の産生抑制することにより、眼圧下降作用を示す。日本においては 1981 年に緑内障・高眼圧症治療剤として発売されている。

また、2010 年 6 月には、トラボプロストとチモロールマレイン酸塩の 2 成分を配合した点眼剤が発売されている。

本剤は、トラボプロストとチモロールマレイン酸塩の 2 成分を配合した 1 日 1 回点眼の後発医薬品として、規格及び試験方法を設定、長期保存試験を実施し、2019 年 2 月に承認を取得し、2019 年 6 月発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 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。
- (2) 1 日 1 回の投与で眼圧下降効果を示す。
- (3) オレンジ色のノズルを採用している。
- (4) 倒れても転がりにくい点眼容器である。
- (5) 5 分の 2 回転程度で開閉できる点眼容器である。
- (6) 副作用については以下のとおりである。

トラボプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液の本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

重大な副作用として、虹彩色素沈着、眼類天疱瘡、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、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(15 頁参照)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トラチモ[®]配合点眼液「ニットー」

(2) 洋名

TraTimo[®] Combination Ophthalmic Solution 「NITTO」

(3) 名称の由来

配合剤の統一ブランド名(日本ジェネリック医薬品学会の登録商標)

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)

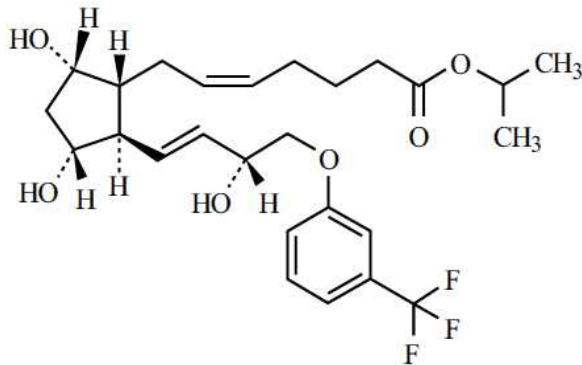
(3) ステム

prostaglandin derivatives(プロスタグランジン誘導体): -prost

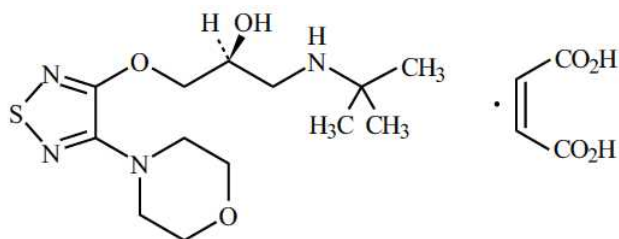
β -adrenoreceptor antagonists(β -遮断剤): -olol

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

分子式 : $C_{26}H_{35}F_3O_6$

分子量 : 500.55

チモロールマレイン酸塩

分子式 : $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$

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 (IUPAC)

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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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～淡黄色澄明の粘性のある液である。

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:

アセトニトリル及びエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

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

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

トラボプロスト: 該当資料なし

チモロールマレイン酸塩: 約 197°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

トラボプロスト:

旋光度 $[\alpha]_{365}^{25}$: +52～+58° (0.2g、エタノール(99.5)、10mL、100mm)

チモロールマレイン酸塩:

旋光度 $[\alpha]_{D}^{20}$: -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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

トラボプロスト: 紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法(ATR 法)

チモロールマレイン酸塩: 日局「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: 日局「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、外観及び性状

剤形:水性点眼剤

規格:1mL 中 トラボプロスト 0.04mg、日局 チモロールマレイン酸塩 6.8mg(チモロールとして 5.0mg)含有

性状:無色～淡黄色澄明の水性点眼剤

(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

pH:6.5～7.0

浸透圧比:0.9～1.1

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1mL 中 トラボプロスト 0.04mg、日局 チモロールマレイン酸塩 6.8mg(チモロールとして 5.0mg)含有

(2) 添加物

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40(界面活性剤)、プロピレングリコール(等張化剤)、ホウ酸(緩衝剤)、D-マンニトール(緩衝剤)、塩化ナトリウム(等張化剤)、20%塩酸ポリヘキサニド液(保存剤)、pH 調節剤

(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

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

トラチモ配合点眼液「ニットー」において、各種条件下における安定性は以下であった。¹⁾

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃ 75%RH	6 箇月	ポリエチレン容器 (アルミピロー包装)	6 箇月後の純度試験のみ 変化あり(規格外) ^{※注1}
長期保存試験	25℃ 60%RH	24 箇月	ポリエチレン容器 (アルミピロー包装)	変化なし ^{※注1}
低温試験	5℃ 成り行き湿度	6 箇月	ポリエチレン容器 (アルミピロー包装)	変化なし ^{※注2}
曝光試験	3000lx 25℃ 60%RH	120 万 lx・hr	ポリエチレン容器 (無包装)	120 万 lx・hr において 純度試験及び定量法で 不適合 ^{※注2}
			ポリエチレン容器 (アルミピロー包装)	変化なし ^{※注2}
開封後試験	25℃ 60%RH	5 週	ポリエチレン容器	変化なし ^{※注3}
サイクル試験	5℃⇔40℃ -20℃⇔25℃	3 サイクル	ポリエチレン容器 (アルミピロー包装)	変化なし ^{※注2}

※注1 試験項目:性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法

※注2 試験項目:性状、浸透圧比、pH、純度試験、定量法

※注3 試験項目:性状、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、定量法

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)

該当資料なし

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確認試験法

液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

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夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

「IX.2.毒性試験」の項「(4)その他の特殊毒性」を参照すること。

16. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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。

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

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)

該当資料なし

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

トラボプロスト: 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)

チモロールマレイン酸塩: β -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)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. トラボプロスト²⁾

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。

2. チモロールマレイン酸塩³⁾

アドレナリン β 受容体の非選択的遮断薬。身体各所で β 受容体刺激効果を抑制する。降圧作用の主たる機序は、 β_1 受容体遮断作用に起因する心拍出量減少とレニン分泌の抑制と考えられている。内因性交感神経興奮様作用も膜安定化作用もない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<ウサギを用いた眼組織内濃度測定>⁴⁾

トラチモ配合点眼液「ニットー」及び標準製剤(デュオトラバ配合点眼液)をウサギに単回点眼投与し、投与後 15、30、60、120 及び 240 分の虹彩-毛様体中薬物濃度を測定した結果、両剤の各有効成分の虹彩-毛様体への移行性に大きな差はなかった。

<生物学的同等性試験>⁵⁾

原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者において、導入期に先発医薬品を2~5週間点眼後、トラチモ配合点眼液「ニットー」または標準製剤(デュオトラバ配合点眼液)を、部分遮蔽、クロスオーバー法により、両眼に1日1回、1回1滴、1期あたり5週間反復点眼し、眼圧値を測定した。得られたパラメータ(治療期10時(点眼直前)におけるベースライン(先発医薬品を2~5週間点眼後の眼圧値)からの眼圧変化量)について95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、同等の許容域 $\pm 1.0\text{mmHg}$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

眼圧値の比較(mmHg)

	トラチモ配合点眼液 「ニットー」 [#]	標準製剤(デュオトラバ配合 点眼液) ^{##}
ベースライン10時 ^{###}	14.128 \pm 2.549	
治療期10時 (治療期4週及び5週の平均)	14.133 \pm 2.674	14.160 \pm 2.704
眼圧変化量	-0.004 \pm 1.360	0.011 \pm 1.306
投与群間差 [95%信頼区間]	-0.0230 [-0.215~0.169]	

(平均値 \pm 標準偏差, [#]n=137, ^{##}n=136, ^{###}n=139)

VI. 薬効薬理に関する項目

(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

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(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) 解析方法

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

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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
[β -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。]
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[β -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。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」の項を参照すること。

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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (5) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者[のう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。]
- (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。]
- (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]

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0.04mgとチモロールマレイン酸塩6.8mg(チモロールとして5.0mg)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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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、 β -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。
- (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。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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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に注意すること。

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

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	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ことがある。	作用が相加的にあらわれることがある。

メトプロロール		
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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

生物学的同等性試験において、副作用は 140 例中 16 例(11.4%)に認められた。副作用は結膜充血(8.6%)、点状角膜炎(1.4%)、視神経乳頭出血(0.7%)、眼瞼色素沈着(0.7%)、虹彩炎(0.7%)、視野欠損(0.7%)であった⁵⁾。

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用発現頻度は不明である。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(頻度不明)

- 1) **虹彩色素沈着**: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症状に応じて投与を中止すること。
- 2) **眼類天疱瘡**: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**: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**: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**: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。

(3) 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。

種類\頻度	頻度不明
-------	------

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 ^{注1)} 、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 ^{注2)} (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) 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2) 頻度については、15.その他の注意参照。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項を参照すること。

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。

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 $10 \mu\text{g/kg/日}$ (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 $1 \mu\text{g/kg/日}$ (臨床用量^{*}の 25 倍)を皮下投与又は妊娠ラットに $10 \mu\text{g/kg/日}$ (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、妊娠ウサギに $0.1 \mu\text{g/kg/日}$ (臨床用量^{*}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^{*}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 $0.12 \mu\text{g/kg/日}$ (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、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 ($0.025\text{ng/mL} = 0.05\text{nmol/L}$) 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 $1,000\text{mg/kg/日}$ 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。]

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

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。

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。

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。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。

(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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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のう内に点眼し、1～5 分間閉瞼して涙のう部を圧迫させた後、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。

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⁶⁾。

16. その他

該当資料なし

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

眼刺激性試験 (ウサギ)⁷⁾

トラチモ配合点眼液「ニッター」あるいは標準製剤(デュオトラバ配合点眼液)を右下眼瞼結膜嚢に、生理食塩液を左下眼瞼結膜嚢に1回60 µLをそれぞれ30分間隔で10回投与し、最終点眼後1, 24, 48, 72 及び96 時間に眼刺激性の判定を行った。

その結果、トラチモ配合点眼液「ニッター」及び標準製剤は KAY&CALANDRA の眼刺激評価基準において、「實際上無刺激, クラス 1」に分類され、眼刺激性に差はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: 処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

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(2年)

3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「VIII.14.適用上の注意」の項を参照すること。

患者向医薬品ガイド: 有り、くすりのしおり: 有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

トラチモ[®]配合点眼液「ニットー」: 2.5mL×5本

7. 容器の材質

容 器: ポリエチレン

中 栓: ポリエチレン

キャップ: ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: デュオトラバ[®]配合点眼液

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

β -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

製造販売承認年月日:2019年2月15日

承認番号:23100AMX00195000

11. 薬価基準収載年月日

2019年6月14日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
トラチモ [®] 配合点眼液 「ニットー」	126848501	1319820Q1030	622684801

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬における後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 東亜薬品株式会社:トラチモ配合点眼液「ニットー」の安定性試験(社内資料)
- 2) 野澤茜 他:医薬ジャーナル, 47(S1), 587(2011)
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店), C-3131(2016)
- 4) 東亜薬品株式会社:トラチモ配合点眼液「ニットー」の非臨床薬物動態試験(社内資料)
- 5) 東亜薬品株式会社:トラチモ配合点眼液「ニットー」の生物学的同等性試験(社内資料)
- 6) Maruyama K, et al. : J. Glaucoma, 23 (3), 160-163 (2014)
- 7) 東亜薬品株式会社:トラチモ配合点眼液「ニットー」の眼刺激性試験(社内資料)

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

XIII. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

