

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

緑内障・高眼圧症治療剤

タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

タプコム[®] 配合点眼液

TAPCOM[®] combination 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	1mL中 タフルプロスト 15 μ g、 チモロールマレイン酸塩 6.83mg(チモロールとして 5mg) 含有
一般名	和名:タフルプロスト (JAN) チモロールマレイン酸塩 (JAN) 洋名:Tafluprost (JAN) Timolol Maleate (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:2013年9月20日 薬価基準収載年月日:2014年11月25日 発売年月日:2014年11月25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	2
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	4
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	6
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	- 8 -
10. 容器・包装	- 8 -
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	- 18 -
1. 薬理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	- 21 -
1. 血中濃度の推移	21
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	- 22 -
6. 代謝	- 24 -
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	28
10. 特定の背景を有する患者	28
11. その他	28
VIII. 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	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
7. 相互作用	33
8. 副作用	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	- 37 -
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	38
IX. 非臨床試験に関する項目	- 39 -
1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	39
X. 管理的事項に関する項目	- 42 -
1. 規制区分	42
2. 有効期間	42
3. 包装状態での貯法	42
4. 取扱い上の注意	42
5. 患者向け資材	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
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	42
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	43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	43
11. 再審査期間	43
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43
XI. 文献	- 44 -
1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	44
XII. 参考資料	- 45 -
1. 主な外国での発売状況	45
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

本剤は、タフルプロスト及びチモロールマレイン酸塩を有効成分とする緑内障・高眼圧症治療剤である。タフルプロストは参天製薬株式会社及び旭硝子株式会社で創製された自社開発のプロスタグランジン(PG)F_{2α}誘導体で、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進することで眼圧下降効果を示す。また、β遮断薬であるチモロールは、房水の産生を抑制することによって眼圧下降効果を示す。

緑内障診療ガイドライン(第4版)¹⁾では、現在、眼圧下降が緑内障に対する医学的エビデンスに基づく唯一確実な治療法とされており、眼圧下降剤による治療が主体となっている。眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、単剤での治療から開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の切り替えあるいは作用機序の異なる薬剤を追加併用することが推奨されている。

しかし、従来、多剤併用療法では、点眼回数の増加や、同一時間帯に併用する場合に点眼間隔をあけることの煩雑さが、患者のアドヒアランス及びQuality of Lifeの低下につながる懸念がきた。そこで、現在では2剤併用時に最も多く使用される組み合わせ²⁾であるPG関連薬とβ遮断薬など、2成分を1本に配合した配合点眼液が開発され、臨床使用されている。

結果、PG関連薬とβ遮断薬との併用の場合には最大1日3回必要であった点眼回数が、配合点眼液の使用によって1日1回となり利便性が向上した。一方で、配合成分であるチモロールはもともと1日2回型の点眼液であり、配合剤とすることによってその点眼回数が半減するためにチモロールの効果が十分に得られず、2剤併用と同等の効果が得られにくいとの懸念が残されている。

このような背景から、参天製薬株式会社は、PG関連薬とβ遮断薬を配合してアドヒアランスの改善を図るのみならず、β遮断薬の点眼回数減少による薬効の減弱をできるだけ少なくすることを目指して、本剤を開発した。国内において、原発開放隅角緑内障/高眼圧症を対象とした臨床試験を実施した結果、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、1日1回点眼による本剤の眼圧下降効果は、タフルプロスト(タブロス点眼液0.0015%)とチモロール(チモプトール点眼液0.5%)の併用治療に比べて劣らないことが示された。これらの試験結果をもとに承認申請し、2013年9月に緑内障及び高眼圧症治療薬として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 1日1回、1滴点眼で、タフルプロスト点眼液に勝る眼圧下降効果を発揮する。

(V. 5. (4). 1)有効性検証試験 ①比較試験 の項参照)

2. 対照群(単剤併用群)に劣らない眼圧下降効果が認められた。また、点眼24時間後においても、併用と同程度の眼圧下降効果を示した。

(V. 5. (4). 1)有効性検証試験 ①比較試験 の項参照)

3. 1日1回製剤、チモロールマレイン酸塩ゲル点眼液(チモプトールXE点眼液0.5%)と同程度の房水内チモロール移行性を示した。(ラット)

(VII. 5. (5)その他の組織への移行性 の項参照)

4. 副作用発現率(臨床検査値異常変動を含む)は24.8%(94/379例)であった。(承認時)

重大な副作用は、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、心停止、脳虚血、脳血管障害、全身性エリテマトーデス(以上、いずれも頻度不明)である。これらは本剤の国内臨床試験では認められていないが、タフルプロストもしくはチモロールマレイン酸塩の単剤で報告されている。

(VIII. 8 副作用の項参照)

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材, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	無	該当資料なし
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	該当資料なし
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

タプコム®配合点眼液

(2) 洋名

TAPCOM® combination ophthalmic solution

(3) 名称の由来

「Tapros」と「配合」を意味する「Combination」より命名

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

タフルプロスト(JAN)

チモロールマレイン酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Tafluprost(JAN、INN)

Timolol Maleate (JAN)、Timolol (INN)

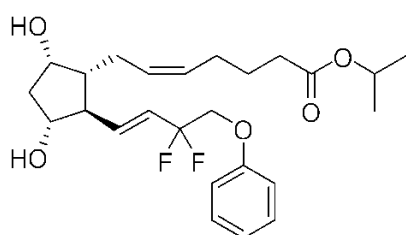
(3) ステム

プロスタグランジン:-prost

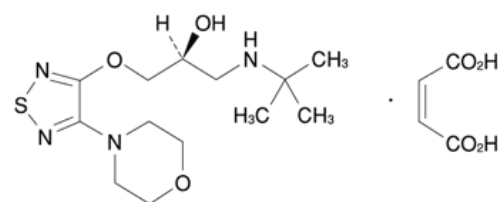
β遮断剤:-olol

3. 構造式又は示性式

<タフルプロスト>



<チモロールマレイン酸塩>



4. 分子式及び分子量

<タフルプロスト>

分子式:C₂₅H₃₄F₂O₅

分子量:452.53

〈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)又は本質

〈タフルプロスト〉

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

〈チモロールマレイン酸塩〉

(2S)-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

〈タフルプロスト〉 AFP-168 及び DE-085

〈チモロールマレイン酸塩〉 MK-950 O/S

〈タブコム配合点眼液〉 DE-111

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

〈タフルプロスト〉 無色～淡黄色の粘性液体である。

〈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

溶 媒	局方の溶解性表現	
	タフルプロスト	チモロールマレイン酸塩
エタノール	極めて溶けやすい	やや溶けやすい*
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	—
酢酸(100)	—	溶けやすい
水	ほとんど溶けない	やや溶けやすい
0.1mol/L 塩酸試液	—	溶ける

*エタノール(99.5)に対する溶解性

(3) 吸湿性

〈タフルプロスト〉 吸湿性を認めない

〈チモロールマレイン酸塩〉 相対湿度80%の条件下で、若干の水分の増加がみられたが、力価等には変化なし。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

〈タフルプロスト〉 融点: -34℃

〈チモロールマレイン酸塩〉 融点: 約 197℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

〈タフルプロスト〉 $\log P=4.5\sim 4.6$ (pH3～11)

〈チモロールマレイン酸塩〉^{3),4)}

(pH, 水-オクタノール系)

溶 媒 系	pH	温度(℃)	分配係数
オクタノール-リン酸緩衝液	7.0	20	0.28
オクタノール-リン酸緩衝液	7.0	37	0.51
オクタノール-リン酸緩衝液	7.4	37	1.16
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

〈タフルプロスト〉

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

〈チモロールマレイン酸塩〉

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

本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 3.8～4.3 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

〈タフルプロスト〉

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

〈チモロールマレイン酸塩〉

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	60 ヶ月	ポリエチレンバッグ ファイバードラム	規格内 [※]
加速試験		40℃/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレンバッグ ファイバードラム	規格内 [※]

※ 測定項目: 性状、溶状、pH、旋光度、純度試験、乾燥減量、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〈確認試験法〉

〈タフルプロスト〉

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)

〈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

〈定量法〉

〈タフルプロスト〉 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) 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

包装を識別する情報：正面キャップラベル部分に「配合剤」と表示

(4) 製剤の物性

pH: 6.7～7.2

浸透圧比: 1.0～1.1

(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

有効成分	1mL中にタフルプロスト15 μ g、チモロールマレイン酸塩6.83mg(チモロールとして5mg)を含有
添加剤	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水和物、ベンザルコニウム塩化物、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

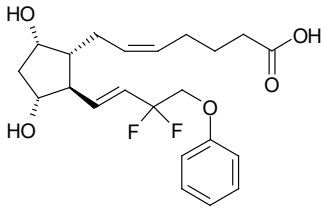
4. 力価

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

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25°C/40%RH	36ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※1}	
加速試験	40°C/25%RH	6ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※1}	
苛酷試験	光	25°C	60万lx・hr*	点眼容器 (シュリンクラベル有り、 箱・投薬袋なし)	規格外(タフルプロストの分解と含量低下を認めた。) ^{※2}
			60万lx・hr*	点眼容器 (シュリンクラベル有り、 箱なし、遮光用透明投薬袋入り)	規格内 ^{※2}
	温度	50°C	1ヵ月	最終製品(箱入り)	規格外(タフルプロストの分解と含量低下を認めた。) ^{※2}

*:総照度60万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギー110W・h/m²以上

※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、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

プラスチック点眼容器:2.5mL×5本、2.5mL×10本(投薬袋同梱)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

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

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

本剤は 5mL 用プラスチック点眼容器に 2.5mL 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

5. 効能・効果に関連する注意

原則として、単剤での治療を優先すること。

〈解説〉

日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン(第4版)¹⁾において、眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤を切り替えること、あるいは作用機序の異なる薬剤を追加併用することが推奨されている。また、多剤併用療法の際には配合点眼薬の使用により患者のアドヒアランスやQOLの向上も考慮すべきと、配合剤の意義についても述べられている。

本剤はタフル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、単剤での治療により十分な効果が期待できる場合には、単剤での治療を優先すべきであるため記載した。

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

該当資料なし

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ため、1日1回を超えて投与しないこと。

〈解説〉

本剤は有効成分としてタフルプロストを含有するため、タフルプロスト点眼液の添付文書を参考に記載した。他のプロスタグランジン F_{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〉

試験名	試験デザイン (投与期間)	被験薬及び対照薬	対象 ^{a)} 及び 症例数 ^{b)}	目的
第Ⅰ相 臨床薬理試験	クロスオーバー 評価者盲検 (7日間+7日間)	① 本剤 ② 0.0015%タフルプロスト ③ 0.5%チモロール ④ 0.0015%タフルプロスト/ 0.5%チモロール 併用	健康成人男性 日本人 32例	安全性 薬物動態
第Ⅲ相	無作為化二重盲検	① 本剤	POAG、OH	有効性

比較試験	群間比較 (導入期:4週間、 治療期:4週間)	② 0.0015%タフルプロスト ③ 0.0015%タフルプロスト/ 0.5%チモロール 併用	日本人 488例	(実薬対照)
第Ⅲ相 比較試験	無作為化二重盲検 群間比較 (導入期:4週間、 治療期:4週間)	① 本剤 ② 0.5%チモロール	POAG、OH 日本人 166例	有効性 (実薬対照)
第Ⅲ相 長期試験	オープンラベル (導入期:4週間、 治療期:52週間)	本剤	OAG、OH、EXG、 色素緑内障 日本人 136例	長期安全性

- a) POAG: 原発開放隅角緑内障、OH: 高眼圧症、OAG: 開放隅角緑内障、EXG: 落屑緑内障
b) 安全性解析対象集団における症例数

(2) 臨床薬理試験

第Ⅰ相試験⁵⁾

健康成人男性(32例)を対象として、点眼期【第Ⅰ期】では本剤(1日1回)、0.0015%タフルプロスト点眼液(1日1回)、0.5%チモロール点眼液(1日2回)、及び0.0015%タフルプロスト点眼液(1日1回)と0.5%チモロール点眼液(1日2回)の併用をそれぞれ1回1滴、7日間、両眼点眼し、7日間の休薬の後、クロスオーバー法により点眼期【第Ⅱ期】では【第Ⅰ期】とは異なる点眼液を1回1滴、7日間、両眼点眼した。

その結果、眼局所の副作用は本剤群で100%(16/16例、37件)に認められたが、その程度はいずれも軽度であり、その発現頻度はチモロール群81.3%(13/16例、17件)を上回るもののタフルプロスト群100%(16/16例、36件)及び併用群100%(16/16例、47件)と同程度であった。すべての副作用は治験期間中又は治験期間終了後に無処置にて回復しており、治験の中止に至ったものは認められなかった。

最も高頻度に認められた副作用は結膜充血93.8%(15/16例、15件)、次いで点状角膜炎43.8%(7/16例、7件)、結膜浮腫25.0%(4/16例、4件)であった。

全身性(眼以外)の副作用及び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。

(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 比較試験

タフルプロスト点眼液及びタフルプロスト点眼液/チモロール点眼液の併用を対照とした第Ⅲ相比較試験⁶⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(488例)を無作為に3群に割付けそれぞれ、本剤(1日1回)、0.0015%タフルプロスト点眼液(1日1回)、0.0015%タフルプロスト点眼液(1日1回)と0.5%チモロール点眼液(1日2回)の併用を1回1滴、4週間両眼点眼した。

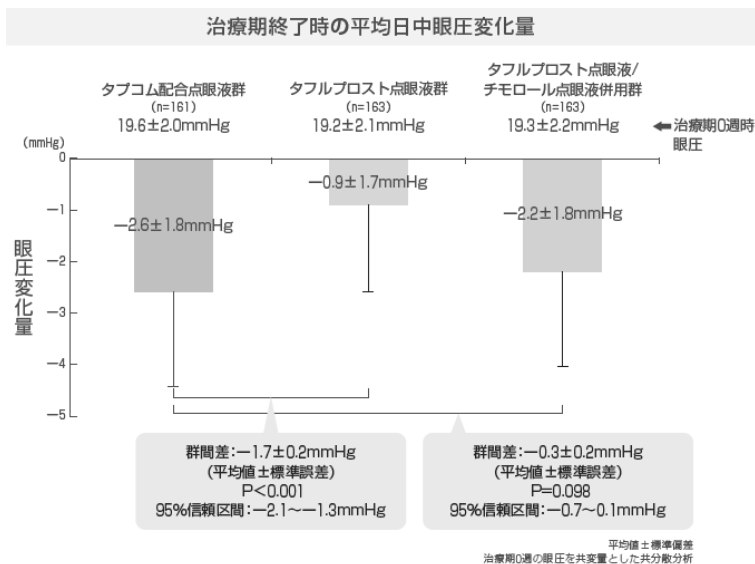
その結果、眼圧下降効果を指標とした本剤の0.0015%タフルプロスト点眼液(1日1回)に対する優越性、0.0015%タフルプロスト点眼液(1日1回)と0.5%チモロール点眼液(1日2回)の併用に対する非劣性が検証された。

目的: 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における本剤のタフルプロストに対する優越性、タフルプロスト/チモロール併用に対する非劣性の検証

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(488例)
試験方法	導入期として4週間0.0015%タフルプロスト点眼液を両眼点眼し、導入期終了日の少なくともいずれか一方の眼圧が18 mmHg以上、両眼とも34 mmHg以下の患者を無作為に3群(本剤群、タフルプロスト点眼液群、タフルプロスト点眼液/チモロール点眼液併用群)に割付け、治療期として二重盲検下で4週間両眼に点眼し、有効性及び安全性を検討した。 評価対象眼は治療期0週の眼圧の高い方の眼(同値の場合は右眼)とした。
主要評価項目	<p>■ 有効性 治療期終了時(4週又は中止時)における治療期0週からの平均日中眼圧*変化量 *: 朝点眼前、朝点眼2時間後及び8時間後の眼圧平均値</p> <p>■ 安全性 有害事象、臨床検査値、血圧・脈拍数、眼科的検査(細隙灯顕微鏡検査、視力検査)</p>

結果

■ 有効性



治療期0週から治療期終了時までの平均日中眼圧変化量において、本剤(タプコム配合点眼液)群とタフルプロスト点眼液群との群間差は-1.7 ± 0.2 mmHg(平均値 ± 標準誤差)であり、本剤群はタフルプロスト点眼液群に比べ有意な眼圧下降を示した。

また、本剤群とタフルプロスト点眼液/チモロール点眼液併用群との群間差は-0.3 ± 0.2 mmHg、95%信頼区間は-0.7 ~ 0.1 mmHgであり、その上限値は非劣性マージン1.5 mmHgを超えず、併用群に劣らない眼圧下降が得られた。

また、治療期0週(朝点眼前、朝点眼2及び8時間後)からの眼圧変化量は、眼圧を測定した治療期2週(朝点眼

前)、4週(朝点眼前、朝点眼2及び8時間後)及び治療期終了時のすべての測定時点において、いずれの群も治療期0週の各測定時刻に比べ有意な眼圧下降を示した($P<0.001$ 、対応のあるt検定)。本剤群は、治療期2週(朝点眼前)、4週(朝点眼前、朝点眼2及び8時間後)のすべての測定時刻において、タフルプロスト点眼液群と比べ有意な眼圧下降を示した($P<0.001$ 、治療期0週の眼圧を共変量とした共分散分析)。本剤群と併用群との比較では、有意差はなかった(いずれも $P>0.05$ 、治療期0週の眼圧を共変量とした共分散分析)。

■安全性

	本剤群	タフルプロスト点眼液群	タフルプロスト点眼液/ チモロール点眼液併用群
副作用発現率	10.6% (17/161例)	7.9% (13/164例)	8.6% (14/163例)

いずれの群においても、副作用はすべて眼障害であり、重症度は軽度であった。また、副作用発現率は群間で有意差は認められなかった。主な副作用は、本剤群では、点状角膜炎3.7%(6/161例)及び結膜充血3.1%(5/161例)、タフルプロスト点眼液群では、点状角膜炎及び結膜充血がそれぞれ2.4%(4/164例)、タフルプロスト点眼液/チモロール点眼液併用群では、点状角膜炎3.1%(5/163例)及び結膜充血1.8%(3/163例)であった。

因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、本剤群に尿糖陽性0.6%(1/161例)が認められたが、試験終了後に基準値内へ回復した。

② 比較試験

チモロール点眼液を対照とした第Ⅲ相比較試験⁷⁾

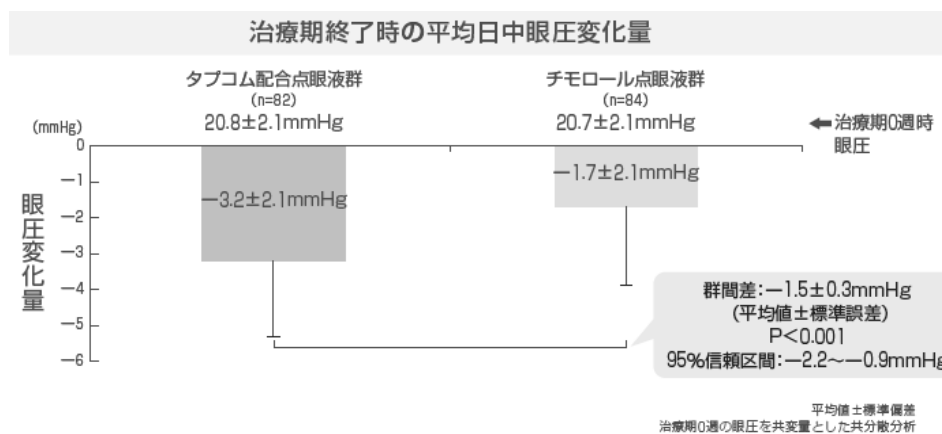
原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(166例)を対象に、本剤(1日1回)、あるいは0.5%チモロール点眼液(1日2回)を1回1滴、4週間両眼点眼した。その結果、眼圧下降効果を指標とした本剤の0.5%チモロール点眼液(1日2回)に対する優越性が検証された。

目的: 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における本剤のチモロールに対する優越性の検証

試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(166例)
試験方法	導入期として4週間0.5%チモロール点眼液を両眼点眼し、導入期終了日の少なくともいずれか一方の眼圧が20 mmHg以上、両眼とも34 mmHg以下の患者を無作為に2群(本剤群、チモロール群)に割付け、治療期として二重盲検下で4週間両眼に点眼し、有効性及び安全性を検討した。評価対象眼は治療期0週の眼圧の高い方の眼(同値の場合は右眼)とした。
主要評価項目	<p>■有効性 治療期終了時(4週又は中止時)における治療期0週からの平均日中眼圧*変化量 *: 朝点眼前、朝点眼2時間後及び8時間後の眼圧平均値</p> <p>■安全性 有害事象、臨床検査値、血圧・脈拍数、眼科的検査(細隙灯顕微鏡検査、視力検査)</p>

結果

■有効性



治療期0週から治療期終了時までの平均日中眼圧変化量において、本剤群とチモロール点眼液群との群間差は -1.5 ± 0.3 mmHg(平均値±標準誤差)であり、本剤群はチモロール点眼液群に比べ有意な眼圧下降を示した。

また治療期0週(朝点眼前、朝点眼2及び8時間後)からの眼圧変化量は、眼圧を測定した治療期2週(朝点眼前)、4週(朝点眼前、朝点眼2及び8時間後)及び治療期終了時のすべての測定時点において、いずれの群も治療期0週の各測定時刻に比べ有意な眼圧下降を示した($P < 0.001$ 、対応のあるt検定)。本剤群は、治療期2週(朝点眼前)、4週(朝点眼前、朝点眼2及び8時間後)のすべての測定時刻において、チモロール点眼液群と比べ有意な眼圧下降を示した($P < 0.01$ 、群間比較、治療期0週の眼圧を共変量とした共分散分析)。

■安全性

	本剤群	チモロール点眼液群
副作用発現率	19.5%(16/82例)	3.6%(3/84例)

いずれの群においても、副作用はすべて眼障害であった。主な副作用は、本剤群で眼充血7.3%(6/82例)及び結膜充血6.1%(5/82例)であり、チモロール点眼液群では、結膜出血、眼充血及び角膜障害がそれぞれ1.2%(1/84例)であった。チモロール点眼群に比べ本剤群では眼部の充血が多くみられたが、忍容性、安全性に問題はなかった。なお、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。

2) 安全性試験

① 第Ⅲ相長期試験(オープンラベル試験)⁸⁾

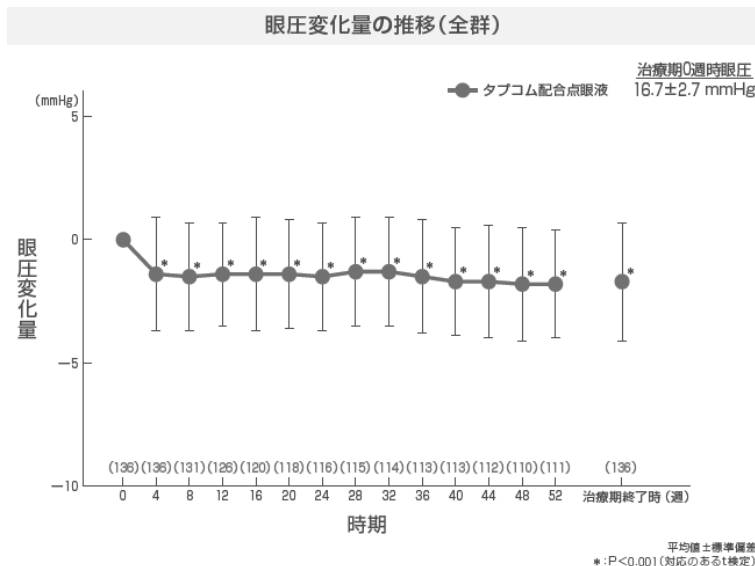
原発開放隅角緑内障(広義)、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症患者(136例)を対象に、本剤を1回1滴、1日1回52週間点眼した結果、本剤の長期点眼時における安全性及び安定した眼圧下降効果が確認された。

目的:長期点眼の眼圧下降効果及び安全性の検討

試験デザイン	多施設共同無作為化オープンラベル長期点眼試験
対象	両眼が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(136例)
試験方法	両眼の眼圧が2剤(配合剤1剤は2剤に相当するものとする)以下の治療下、又は無治療下で13mmHg以上、34mmHg以下の患者を無作為に3群に割付け、導入期として、0.0015%タフルプロスト点眼液1日1回、0.5%チモロール点眼液1日2回、あるいは0.0015%タフルプロスト点眼液1日1回/0.5%チモロール点眼液1日2回の併用をそれぞれ4週間両眼に点眼し、治療期としてオープンラベル下で本剤を1回1滴、1日1回、52週間両眼に点眼し、有効性及び安全性を検討した。 評価対象眼は治療期0週の眼圧の高い方の眼(同値の場合は右眼)とした。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ■有効性 治療期0週からの眼圧変化量 ■安全性 有害事象、臨床検査値、血圧・脈拍数、眼科的検査(細隙灯顕微鏡検査、視力検査、視野検査)

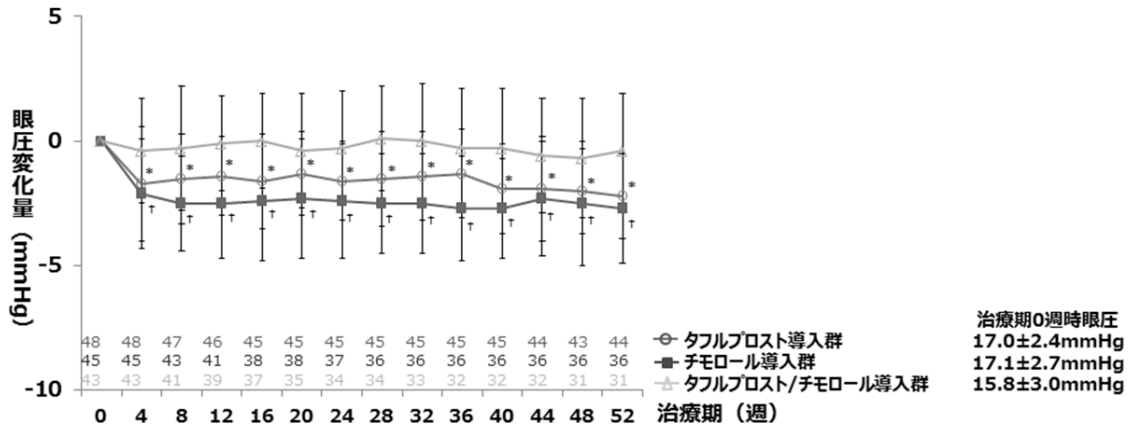
結果

■有効性



本剤を52週間点眼したところ、治療期0週からの平均眼圧変化量は治療期4週以降52週までの間、-1.8~-1.3mmHgで推移しており、すべての測定時点において有意な眼圧下降を示した。52週間眼圧下降作用が減弱することはなく、治療期終了時(52週または中止時)における治療期0週からの平均眼圧変化量(±標準偏差)は-1.7±2.4mmHgであった。

導入期薬剤群別の眼圧変化量の推移



平均値±標準偏差
 *: P<0.001(タフルプロスト点眼液導入群治療期0週との比較、対応のあるt検定)
 †: P<0.001(チモロール点眼液導入群治療期0週との比較、対応のあるt検定)

導入期点眼液別では、タフルプロスト点眼液導入群及びチモロール点眼液導入群において、治療期すべての測定時点において治療期0週に比べ有意な眼圧下降を示した。一方、タフルプロスト点眼液/チモロール点眼液併用導入群ではいずれの測定時点においても有意な眼圧の変化は認められなかった。

また本剤を52週間投与したところ、治療期0週からの平均眼圧変化量は治療期4週以降52週までの間、-1.3~-1.8mmHgで推移しており、すべての測定時点において有意な眼圧下降を示した(p<0.001、対応のあるt検定)。52週間眼圧下降効果が減弱することはなく、治療期終了時(52週または中止時)における治療期0週からの平均眼圧変化量(±標準偏差)は-1.7±2.4mmHgであった。

■安全性

副作用発現率	44.1%(60/136例)
--------	----------------

副作用のうち、最も多かったのは睫毛の成長24.3%(33/136例)、次いで結膜充血9.6%(13/136例)、点状角膜炎8.1%(11/136例)、眼瞼色素沈着6.6%(9/136例)の順であった。

因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、白血球数減少及び尿ウロビリノーゲン増加がそれぞれ0.7%(1/136例)に認められた。

(5) 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(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

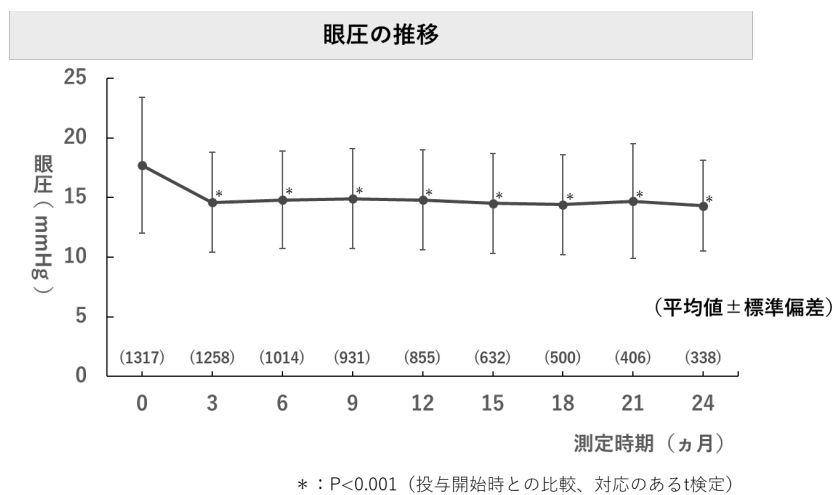
特定使用成績調査:長期使用に関する調査(再審査終了時)

使用実態下における本剤長期使用時の安全性及び有効性の確認を目的とした特定使用成績調査(観察期間:本剤投与開始後1年以上、最長2年)を2015年1月~2018年9月の期間で実施し、224施設から1,410例の調査票が収集された。

解析対象症例1,369例における副作用発現症例率は10.8%(148/1,369例)であり、主な副作用は、眼充血(結膜充血含む)24件(1.8%)、眼瞼炎、点状角膜炎及び拡張期血圧低下が各12件(0.9%)、結膜炎が9件(0.7%)、アレルギー性結膜炎、眼痛及び眼圧上昇が各8件(0.6%)、眼の異常感、眼瞼色素沈着及びドライアイが各7件(0.5%)等であった。

解析対象症例1,369例において、本剤投与3ヵ月後から24ヵ月後までの各評価時期の平均眼圧はいずれも14mmHg台にコントロールされ、安定した眼圧下降が認められた。また、投与開始時からの平均眼圧変化量は本剤投与3ヵ月後から24ヵ月後までの間、-2.3~-3.1mmHgで推移しており、すべての測定時点において有意な眼圧下

降を示した ($p < 0.001$ 、対応のある t 検定)。



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、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

作用部位：ぶどう膜強膜流出路、毛様体筋のプロスタノイド受容体、眼部交感神経系の β -受容体

作用機序：本剤の配合成分であるタフルプロストの活性本体(タフルプロストカルボン酸体)は、プロスタノイド FP 受容体作動薬である。一方の配合成分であるチモロールマレイン酸塩は、非選択的 β 受容体遮断薬である。両配合成分は2つの異なる作用機序により眼圧下降作用を示す。

タフルプロスト⁹⁾

タフルプロストの活性本体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($K_i=0.40$ nM)を示した。またサルを用いて、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トリー法、Two-level constant pressure perfusion法及び¹²⁵I-¹³¹I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($p<0.05$ 、対応のあるt検定)。

注)本剤のタフルプロスト濃度は0.0015%である。

チモロールマレイン酸塩

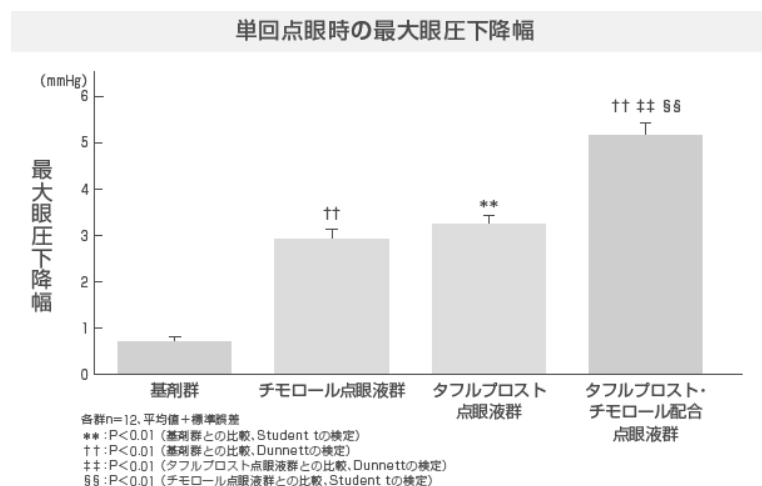
眼圧下降作用機序の詳細は明らかではないが、サル¹⁰⁾、健康成人¹¹⁾でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験¹²⁾¹³⁾において、チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている。

(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)¹⁴⁾

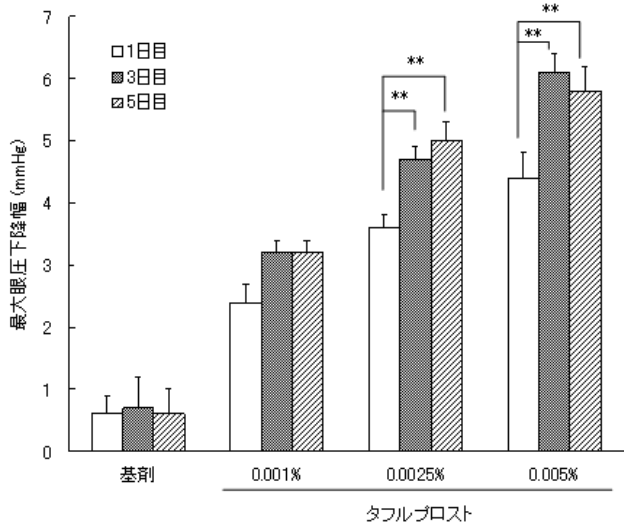
正常眼圧サルに、本剤の基剤、0.5%チモロール点眼液、0.0015%タフルプロスト点眼液あるいは本剤を20 μ L単回点眼し、眼圧下降作用について検討した。各群の最大眼圧下降幅は、本剤群:5.1 \pm 0.3mmHg、タフルプロスト群:3.2 \pm 0.2mmHg、チモロール群:2.9 \pm 0.2mmHgであり、いずれも基剤群:0.7 \pm 0.1mmHgに比べ有意な眼圧下降作用を示した。また本剤群は、各単剤群に比べ、有意な眼圧下降作用を示した。



〈参考:タフルプロスト〉

単回点眼(正常眼圧サル)⁹⁾

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時間後のトラブ眼圧も基剤点眼群に比し有意に下降した。



n=10 平均値±標準誤差
 **:p<0.01 (vs.1日目)
 Tukey-Kramer の検定

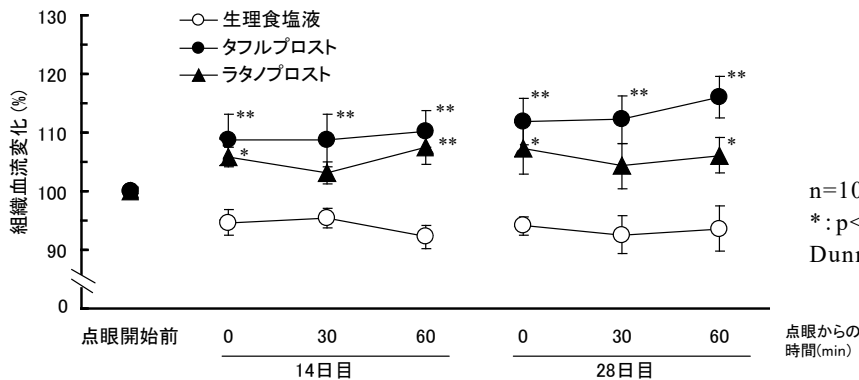
〈参考:チモロール〉

ウサギにおける α -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た¹⁵⁾。

2)眼血流に対する作用

① ウサギ¹⁶⁾

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)。



n=10 平均値±標準誤差
 *:p<0.05, **:p<0.01 (vs.生理食塩液点眼群)
 Dunnettの検定

② 健康成人¹⁷⁾

健康成人(6例)の片眼に0.0015%タフルプロスト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検討した。

SLDF 眼血流測定による傍視神経乳頭網膜の組織血流量の変化率では、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=0.015、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速度の変化率では、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)。

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% タフルブロスト	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

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)

3) β 受容体遮断作用¹⁸⁾¹⁹⁾

〈参考:チモロール〉

ラット、イヌ、ネコにチモロールマレイン酸塩を全身投与した場合、イソプロテレノールにより惹起された心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加は著明に抑制され、チモロールマレイン酸塩の β 受容体遮断作用はピンドロールと同程度、プロプラノロールより数倍強力であった。またチモロールマレイン酸塩は有意の内因性交感神経刺激作用、直接心筋抑制作用、局所麻酔作用を示さなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

第Ⅲ相臨床試験 (V. 5. (4). 1) 有効性検証試験 ①比較試験の項参照)において、本剤は点眼 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⁵⁾

健康成人(32例)を対象として、点眼期【第Ⅰ期】では本剤(1日1回)、0.0015%タフルプロスト点眼液(1日1回)、0.5%チモロール点眼液(1日2回)、及び0.0015%タフルプロスト点眼液(1日1回)と0.5%チモロール点眼液(1日2回)の併用をそれぞれ1回1滴、7日間、両眼に反復点眼し、7日間の休薬の後、クロスオーバー法により点眼期【第Ⅱ期】では【第Ⅰ期】とは異なる点眼液を1回1滴、7日間両眼点眼した。

タフルプロストの活性本体であるタフルプロストカルボン酸体の血漿中濃度のC_{max}は、本剤の点眼1日目及び7日目ともタフルプロスト単剤点眼及びタフルプロスト/チモロール併用点眼と同程度であり、その後速やかに消失して点眼後55分以降には定量下限(0.01ng/mL)未満を示した。

また、本剤の点眼1日目及び7日目の血漿中チモロール濃度については、C_{max}及びAUC_{inf}ともにチモロール単剤点眼及びタフルプロスト/チモロール併用点眼と同程度であり、消失半減期約4~5時間で消失した。

健康成人男性における血漿中タフルプロストカルボン酸体またはチモロール濃度の薬物動態パラメータ

血漿中タフルプロストカルボン酸体濃度				
点眼薬剤		本剤	0.0015%タフルプロスト点眼液	0.0015%タフルプロスト/ 0.5%チモロール点眼液併用 ^{a)}
C _{max} (ng/mL)	1日目	0.02480±0.00537	0.02493±0.00946	0.03221±0.04132
	7日目	0.02223±0.01267	0.02487±0.00770	0.02481±0.00929
T _{max} (h) ^{b)}	1日目	0.167(0.117,0.250)	0.167(0.117,0.250)	0.167(0.083,0.167)
	7日目	0.142(0.117,0.250)	0.142(0.117,0.250)	0.167(0.083,0.167)
血漿中チモロール濃度				
点眼薬剤		本剤	0.5%チモロール点眼液	0.0015%タフルプロスト/ 0.5%チモロール点眼液併用 ^{c)}
C _{max} (ng/mL)	1日目	1.409±0.344	1.353±0.719	1.572±0.663
	7日目	1.293±0.551	1.544±0.690	1.762±0.698
T _{max} (h) ^{b)}	1日目	0.250(0.117,2.000)	0.167(0.117,1.000)	0.250(0.117,0.750)
	7日目	0.625(0.117,1.000)	0.375(0.167,2.000)	0.250(0.117,1.000)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1日目	6.766±1.888	6.348±3.004	7.361±2.560
	7日目	6.449±2.774	7.796±2.775	8.403±2.365
T _{1/2} (h)	1日目	3.596±0.614	4.582±1.984	3.540±0.703
	7日目	3.527±0.604	3.839±1.322	3.686±0.820

評価例数16例/群 平均値±標準偏差

a) 時間は0.0015%タフルプロスト点眼液 点眼後の時間

b) 中央値(最小値,最大値)

c) 時間は0.5%チモロール点眼液 点眼後の時間

(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

消失半減期は「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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:タフルプロスト²⁰⁾〉

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、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 20 μ L 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:タフルプロスト²¹⁾〉

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 5 μ L 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:タフルプロスト〉

ラット(授乳期)の両眼に 0.005%³H-タフルプロスト点眼液 5 μ L 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

〈参考:チモロール〉

出産後より 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を点眼していた授乳婦(34 歳)に 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液 1 滴を片眼に 1 回点眼したところ、点眼後 1.5 時間の血漿中に 0.93ng/mL、母乳中に 5.6ng/mL のチモロールが認められた²²⁾(外国人データ)。

(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

房水への移行²³⁾

〈参考〉

ラットに、①本剤、②0.0015%タフルプロスト点眼液、③0.5%チモロール点眼液、④0.5%チモロールゲル点眼液 を 5 μ L 単回両眼点眼したときの房水中タフルプロストカルボン酸体及びチモロール濃度を測定した。また⑤0.5%チモロール点眼液を点眼後 5 分に 0.0015%タフルプロスト点眼液を単回両眼点眼したとき(併用点眼)についても同様に測定した。

本剤点眼時の房水中タフルプロストカルボン酸体の薬物動態パラメータは、0.0015%タフルプロスト点眼液単剤及び 0.5%チモロール点眼液/0.0015%タフルプロスト点眼液併用点眼時と大きな違いは認められなかった。

一方で、本剤点眼時の房水中チモロール濃度は、0.5%チモロール点眼液単剤点眼時よりも高い濃度推移を示した。0.5%チモロールゲル点眼液単剤点眼時と比較すると C_{max} は低いほぼ同じ AUC であり、房水内移行性は同程度を示した。

ラットにおける房水中タフルプロストカルボン酸体又はチモロールの薬物動態パラメータ(n=6)

房水中タフルプロストカルボン酸体濃度				
点眼薬剤	① 本剤	② 0.0015%タフルプロスト点眼液	⑤ 0.5%チモロール点眼液/0.0015%タフルプロスト点眼液併用 ^{a)}	
AUC _{0-4h} (ng·h/mL)	87.5	79.0	87.9 ^{b)}	
C _{max} (ng/mL)	90.4	75.6	89.7	
T _{max} (h)	0.5	0.5	0.417	
房水中チモロール濃度				
点眼薬剤	① 本剤	③ 0.5%チモロール点眼液	④ 0.5%チモロールゲル点眼液	⑤ 0.5%チモロール点眼液/0.0015%タフルプロスト点眼液併用 ^{c)}
AUC _{0-4h} (ng·h/mL)	2080	1210	1820	1660
C _{max} (ng/mL)	2330	1330	3350	1960
T _{max} (h)	0.25	0.0833	0.25	0.25

a) 時間は0.0015%タフルプロスト点眼液を点眼後の時間

- b) AUC_{0-3.92h}
- c) 時間は0.5%チモロール点眼液を点眼後の時間

(6) 血漿蛋白結合率

〈参考:タフルプロスト〉

タフルプロストカルボン酸体 500ng/mL で限外濾過法により測定したヒト血清アルブミンに対する結合率は 99.2%であった²⁴⁾。

〈参考:チモロール〉

ヒト血漿に ¹⁴C-チモロールを加えて 5~100ng/mL 濃度で限外濾過法により測定したタンパク結合率は約 60%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

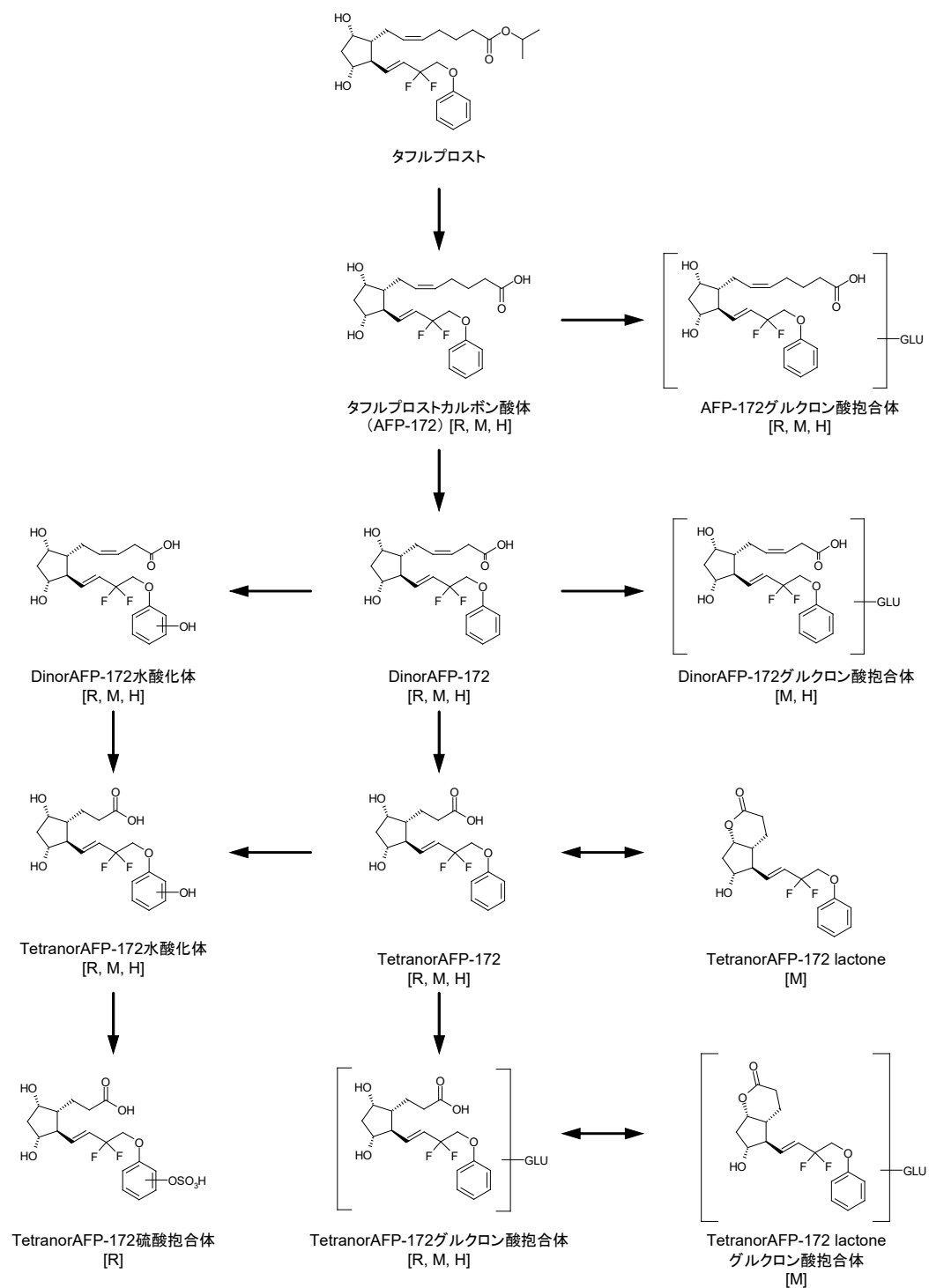
タフルプロストは、主として角膜に存在するカルボキシエステラーゼにより、活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体に速やかに加水分解される (*in vitro*)。

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。

チモロールマレイン酸塩の一部は肝で代謝され、主として腎より排泄される。

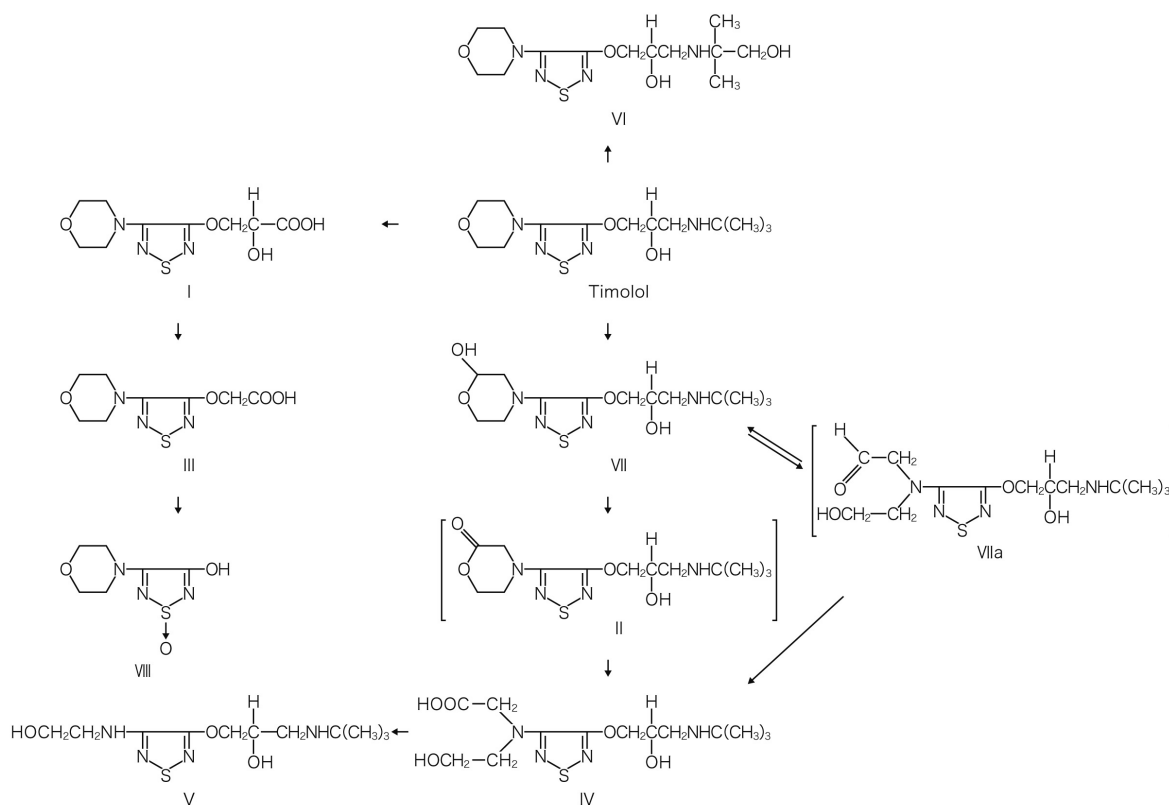
¹⁴C-チモロール4mgを単回経口投与した後のヒト尿中には、ジメチルエチルアミノ基が脱離して生成されたカルボン酸代謝物、及びモルホリン環が開裂した代謝物が認められた(外国人データ)。

タフルプロストの推定代謝経路²⁰⁾²¹⁾



R: ラット (*in vivo* 及び *in vitro*)
M: サル (*in vivo* 及び *in vitro*)
H: ヒト (*in vitro*)

チモロールの推定代謝経路²⁵⁾



(2) 代謝に関する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

〈参考: タフルプロスト〉

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、ブ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。

〈参考: チモロール〉

主として CYP2D6 により代謝される²⁶⁾。タフルプロストの代謝にチトクローム P450 の関与はないことが示唆されており、タフルプロストとチモロールの代謝経路は異なると考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

〈参考: チモロール〉

チモロールマレイン酸塩を経口投与したとき、投与量の約 40% は初回通過にて除去された²⁷⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〈参考: タフルプロスト〉²⁰⁾

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、tetranorAFP-172 及び tetranorAFP-172 lactone) 10 μ L 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。

〈参考: チモロール〉²⁸⁾

健康成人に ¹⁴C-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(外国人データ)。(代謝物 V については「Ⅶ. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照)。

7. 排泄

タフルプロスト(タフルプロストカルボン酸体)はその大部分が代謝された後、腎及び胆汁排泄されることが報告されている²¹⁾。チモロールは代謝された後、主に腎から排泄されるが²⁹⁾、投与量の約 17%はチモロールのまま腎排泄されることが報告されている²⁷⁾。タフルプロストカルボン酸体及びチモロールは、いずれも主として代謝により消失することから、排泄過程における相互作用により体内動態が変動する可能性は低いと考えられる。

尿中及び糞中排泄率(ラット、サル)

〈参考:タフルプロスト〉

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²¹⁾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

〈参考:チモロール²⁹⁾〉

健康成人、緑内障患者に0.5%チモロールマレイン酸塩を1回2滴(800μg)点眼したとき、点眼量の12~88%が眼外にあふれ、投与後24時間までの尿中に排泄された未変化体は健康成人で18~76μg、緑内障患者で14~60μgであった(外国人データ)。また、ヒト(5例)に¹⁴C-チモロール4mgを単回経口投与したとき、尿中排泄の6~23%が未変化体であった(外国人データ)。

胆汁中排泄率(ラット)²¹⁾

〈参考:タフルプロスト〉

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 気管支喘息又はその既往歴のある患者、気管支痙攣又は重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者[喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。][11.1.3 参照]

2.3 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)又は心原性ショックのある患者[これらの症状を増悪させるおそれがある。][11.1.4 参照]

2.4 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 本剤の安全性を考慮し、既存薬の記載事項を参考に記載した。なお、タフルプロスト点眼液でモルモット Adjuvant and Patch Test 法による皮膚感作性試験では皮膚感作性は認められなかった。

本剤の有効成分(タフルプロスト、チモロールマレイン酸塩)もしくは添加剤に対し、過去に過敏症を示した患者には本剤を投与しないこと。

【承認時より記載】

2.2 本剤は有効成分としてチモロールマレイン酸塩を含有するため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書を参考に記載した。

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では、本剤点眼後、全身的に吸収されたチモロールマレイン酸塩の β -受容体遮断作用によって気管支平滑筋収縮作用が生じ、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。したがって、これらの患者には本剤を投与しないこと。

【承認時より記載】

2.3 本剤は有効成分としてチモロールマレイン酸塩を含有するため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書を参考に記載した。

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では、本剤点眼後、全身的に吸収されたチモロールマレイン酸塩の β -受容体遮断作用による陰性変時・変力作用でこれらの症状が増悪するおそれがある。したがって、これらの患者には本剤を投与しないこと。

【承認時より記載】

2.4 本剤は有効成分としてタフルプロストを含有するため記載した。

タフルプロストとオミデネパグ 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。

〈参考〉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

5. 効能・効果に関連する注意

原則として、単剤での治療を優先すること。

〈解説〉

日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン(第4版)¹⁾において、眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤を切り替えること、あるいは作用機序の異なる薬剤を追加併用することが推奨されている。また、多剤併用療法の際には配合点眼薬の使用により患者のアドヒアランスやQOLの向上も考慮すべきと、配合剤の意義についても述べられている。

本剤はタフル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、単剤での治療により十分な効果が期待できる場合には、単剤での治療を優先すべきであるため記載した。

〔承認時より記載〕

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ため、1日1回を超えて投与しないこと。

〈解説〉

本剤は有効成分としてタフルプロストを含有するため、タフルプロスト点眼液の添付文書を参考に記載した。他のプロスタグランジン F_{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ので、1日1回を超えて投与しないこと。

〔承認時より記載〕

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 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。

8.2 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〕

8.3 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。

8.4 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替える場合、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。

8.5 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 本剤は有効成分としてチモロールマレイン酸塩を含有するため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書を参考に記載した。本剤点眼後、全身的に吸収されたチモロールマレイン酸塩により、徐脈や喘息など、β遮断剤を全身投与した時と同様の副作用があらわれることがある。

〔承認時より記載〕

8.2 本剤は有効成分としてタフルプロストを含有するため、タフルプロスト点眼液の添付文書を参考に記載した。本

剤の承認時までの臨床試験において、眼瞼の色素沈着や多毛化が認められ、タフルプロスト点眼液では、承認時までの臨床試験及び特定使用成績調査において虹彩色素沈着も認められている。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てた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者に指導すること。

〈参考〉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〕

8.3本剤は有効成分としてタフルプロストを含有するため、タフルプロスト点眼液の添付文書を参考に記載した。本剤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ているので、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〕

8.4本剤は有効成分としてチモロールマレイン酸塩を含有するため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書を参考に記載した。

〔承認時より記載〕

8.5本剤は有効成分としてタフルプロストを含有するため、タフルプロスト点眼液の添付文書を参考に記載した。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に指導すること。

〔承認時より記載〕

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 肺高血圧による右心不全のある患者

肺高血圧による右心不全の症状を増悪させるおそれがある。〔11.1.4参照〕

9.1.2 うっ血性心不全のある患者

うっ血性心不全の症状を増悪させるおそれがある。〔11.1.4参照〕

9.1.3 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。

9.1.4 コントロール不十分な糖尿病のある患者

血糖値に注意すること。低血糖症状をマスクすることがある。

9.1.5 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との報告がある。

9.1.6 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者

類葉で眼圧上昇がみられたとの報告がある。

9.1.7 閉塞隅角緑内障の患者

使用経験がない。

〈解説〉

9.1.1 本剤は有効成分としてチモロールマレイン酸塩を含有するため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書を参考に記載した。肺高血圧による右心不全のある患者では、本剤点眼後、全身的に吸収されたチモロールマレイン酸塩の β -受容体遮断作用による陰性変時・変力作用で症状が増悪するおそれがあるので慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.2 本剤は有効成分としてチモロールマレイン酸塩を含有するため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書を参考に記載した。うつ血性心不全のある患者では、本剤点眼後、全身的に吸収されたチモロールマレイン酸塩のβ-受容体遮断作用による陰性変時・変力作用で症状が増悪するおそれがあるので慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.3 本剤は有効成分としてチモロールマレイン酸塩を含有するため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書を参考に記載した。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では、アシドーシスによる心筋収縮力の抑制が本剤により増強されるおそれがあるので慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.4 本剤は有効成分としてチモロールマレイン酸塩を含有するため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書を参考に記載した。コントロール不十分な糖尿病のある患者では、本剤点眼後、全身的に吸収されたチモロールマレイン酸塩のβ-受容体遮断作用により低血糖症状がマスクされる可能性がある。したがって、これらの患者に本剤を投与する際は血糖値に注意する等慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.5 本剤は有効成分としてタフルプロストを含有するため、タフルプロスト点眼液の添付文書を参考に記載した。他のプロスタグランジンF_{2α}誘導体点眼薬で無晶体眼膜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、タフルプロスト点眼液でも同様の報告が集積した。これらの患者には慎重に投与すること。

〔承認時より記載、2017年2月一部改訂〕

9.1.6 本剤は有効成分としてタフルプロストを含有するため、タフルプロスト点眼液の添付文書を参考に記載した。他のプロスタグランジンF_{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ので慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.7 本剤は有効成分としてタフルプロストを含有するため、タフルプロスト点眼液の添付文書を参考に記載した。本剤は承認時までに「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、タフルプロスト点眼液においても、承認前ならびに製造販売後に「閉塞隅角緑内障患者」を対象とした臨床試験を実施していないため、当該疾患に対する使用経験がないことから記載した。

〔承認時より記載〕

(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。タフルプロストの動物実験では、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。妊娠ウサギにタフルプロストを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、着床後胚死亡率の増加、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・授乳ラットにタフルプロストを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、タフルプロストの臨床用量^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。

また、チモロールマレイン酸塩の動物実験（経口）において、器官形成期のラットに500mg/kg/dayを経口投与したとき骨化遅延が、マウスに1,000mg/kg/day、ウサギに200mg/kg/dayを経口投与したとき、死亡胎児数の増加が認められている。

注) タフルプロスト点眼液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〉

本剤は妊産婦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、配合成分であるタフルプロスト及びチモロールマレイン酸塩それぞれの点眼液の添付文書を参考に記載した。なお、タフルプロストの動物実験で催奇形性等が認められている。

〈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〕

(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)でタフルプロストは乳汁中への移行が報告されている。チモロールマレイン酸塩はヒト母乳中へ移行することがある。

〈解説〉

本剤は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、配合成分であるタフルプロスト及びチモロールマレイン酸塩それぞれの点眼液の添付文書を参考に記載した。なお、タフルプロストは動物実験で、チモロールマレイン酸塩はヒトで乳汁中への移行が報告されている。

〔承認時より記載〕

(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〕

(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〕

7. 相互作用

10. 相互作用

チモロールは、主としてCYP2D6によって代謝される。[16.4 参照]

〈解説〉

本剤は有効成分としてチモロールマレイン酸塩を含有するため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書を参考に記載した。チモロールは、主として CYP2D6 によって代謝されることが知られている。したがって、CYP2D6 阻害作

用を有する薬剤を本剤と併用した場合、血中チモロール濃度が上昇する可能性がある。

[承認時より記載]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)		
以下の薬剤とは併用しないこと。		
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 [2.4参照]	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)

本剤は有効成分としてタフルプロストを含有するため記載した。

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
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 ジピバフリン塩酸塩	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 メトプロロール酒石酸塩	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。
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等	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。	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: キニジン硫酸塩水和物 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)が増強するとの報告がある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素であるP450(CYP2D6)を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

本剤は有効成分としてチモロールマレイン酸塩を含有するため、チモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書を参考に記載した。

[承認時より記載]

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(頻度不明)[8.2参照]

11.1.2 眼類天疱瘡(頻度不明)

結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等があらわれることがある。

11.1.3 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全(いずれも頻度不明)

β -受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがある。
[2.2参照]

11.1.4 心ブロック、うっ血性心不全、心停止(いずれも頻度不明)

β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、心ブロック、うっ血性心不全、心停止があらわれることがある。
[2.3、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.5 脳虚血、脳血管障害(いずれも頻度不明)

11.1.6 全身性エリテマトーデス(頻度不明)

(解説)

11.1.1 本剤の承認時までの臨床試験において、虹彩色素沈着の発現は認められなかったが、本剤は有効成分としてタフルプロストを含有しており、本剤においてもタフルプロスト点眼液と同様に発現するおそれがあるため記載した。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。

11.1.2～11.1.6 本剤の承認時までの臨床試験において、これらの副作用は認められなかったが、本剤は有効成分としてチモロールマレイン酸塩を含有しており、本剤においてもチモロールマレイン酸塩点眼液と同様にこれらの副作用が発現するおそれがあるため記載した。患者を定期的に診察し、症状があらわれた場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

[承認時より記載]

(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	睫毛の異常(睫毛が長く、太く、多くなる等)、結膜充血、点状角膜炎等の角膜上皮障害	眼瞼色素沈着、眼のそう痒感、眼刺激、眼瞼炎、乾性角結膜炎	眼瞼部多毛、結膜下出血、結膜炎、眼の異物感、眼痛、上眼瞼溝深化、虹彩炎、眼重感	角膜知覚低下、複視、結膜浮腫、眼の異常感(違和感、ねばつき感、乾燥感等)、視力低下等の視力障害、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注)} 、眼瞼下垂、眼脂、羞明、流涙増加、霧視、黄斑浮腫
循環器				失神、浮腫、レイノー現象、四肢冷感、動悸、徐脈等の不整脈、低血圧
精神神経系			頭痛	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常、めまい、不眠
消化器				下痢、消化不良、悪心、口渇、腹痛
皮膚			発疹	紅斑
その他			尿糖陽性、白血球数減少	脱力感、耳鳴、不快、胸部圧迫感、倦怠感、咳、筋肉痛、尿蛋白陽性、血清カリウム上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、好酸球増加、尿酸上昇

注) 無水晶体眼または眼底に病変のある患者等に長期連用した場合

〈解説〉

「5%以上」、「1～5%未満」および「0.1～1%未満」の副作用については、本剤の臨床試験で安全性解析対象となった総症例379例中の副作用発現例数(本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動例数を含む)を参考にして、頻度別に記載した。「頻度不明」の副作用は、本剤の承認時までの臨床試験では認められなかったが、発現の可能性がある副作用として配合成分であるタフルプロスト点眼液及びチモロールマレイン酸塩点眼液の添付文書の記載を参考に記載するとともに、承認後に報告が集積した頻度不明の副作用を記載した。

〔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〕

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)

	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
安全性解析対象症例	379	1369	副作用の種類	発現例数(%)
副作用発現症例数	94	148	眼障害(つづき)	
副作用発現件数	137	179	眼部不快感	1 (0.1)
副作用発現症例率	24.8%	10.8%	角膜障害	2 (0.1)
副作用の種類	発現例数(%)		眼瞼溝深化	2 (0.1)
感染症および寄生虫症	—	9 (0.7)	心臓障害	—
結膜炎	—	9 (0.7)	狭心症	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.3)	4 (0.3)	不整脈	—
頭痛	1 (0.3)	—	心房細動	1 (0.1)
視野欠損	—	4 (0.3)	徐脈	1 (0.1)
眼障害	91 (24.0)	99 (7.2)	動悸	1 (0.1)
眼の異常感	—	7 (0.5)	洞結節機能不全	1 (0.1)
眼精疲労	1 (0.3)	1 (0.1)	血管障害	—
眼瞼色素沈着	9 (2.4)	7 (0.5)	高血圧	—
眼瞼炎	1 (0.3)	12 (0.9)	低血圧	1 (0.1)
霰粒腫	—	1 (0.1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	—
結膜沈着物	1 (0.3)	—	喘息	—
結膜出血	2 (0.5)	—	咳嗽	2 (0.1)
アレルギー性結膜炎	2 (0.5)	8 (0.6)	呼吸困難	1 (0.1)
角膜びらん	—	3 (0.2)	皮膚および皮下組織障害	4 (1.1)
ドライアイ	4 (1.1)	7 (0.5)	多毛症	3 (0.8)
眼瞼紅斑	2 (0.5)	1 (0.1)	全身性皮疹	1 (0.3)
眼刺激	8 (2.1)	4 (0.3)	一般・全身障害および投与部 位の状態	—
眼痛	1 (0.3)	8 (0.6)	胸部不快感	—
眼瞼浮腫	1 (0.3)	—	体調不良	—
眼瞼下垂	—	1 (0.1)	臨床検査	3 (0.8)
虹彩炎	1 (0.3)	1 (0.1)	拡張期血圧低下	—
角膜炎	1 (0.3)	1 (0.1)	拡張期血圧上昇	—
涙液分泌低下	1 (0.3)	—	血圧上昇	3 (0.2)
眼充血 ^{注)}	9 (2.4)	9 (0.7)	収縮期血圧低下	—
光視症	—	1 (0.1)	収縮期血圧上昇	1 (0.1)
点状角膜炎	19 (5.0)	12 (0.9)	尿糖陽性	1 (0.3)
眼瞼腫脹	—	1 (0.1)	眼圧上昇	—
睫毛乱生	2 (0.5)	—	白血球数減少	1 (0.3)
霧視	—	5 (0.4)	尿ウロビリノーゲン増加	1 (0.3)
睫毛の成長	33 (8.7)	3 (0.2)	外科および内科処置	—
眼の異物感	2 (0.5)	—	線維柱帯形成	—
結膜充血 ^{注)}	23 (6.1)	15 (1.1)	白内障手術	—
眼瞼そう痒症	1 (0.3)	1 (0.1)		1 (0.1)
眼そう痒症	3 (0.8)	5 (0.4)		

注)医療機関等から報告された際の用語や報告内容の違いにより、集計時の用語が異なる(例:眼のどの部分の充血か言及されていない場合は眼充血)

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。

- ・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着している場合には、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着すること。
- ・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。[8.2 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。
- ・遮光して保存すること。

〈解説〉

- ・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着するよう指導すること。

〔承認時より記載、2021年12月一部改訂〕

- ・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。

〔承認時より記載〕

- ・点眼液は鼻涙管を經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。

〔承認時より記載〕

- ・本剤は有効成分としてタフルプロストを含有するため、タフルプロスト点眼液の添付文書を参考に記載した。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。

〔承認時より記載〕

- ・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〕

- ・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、2021年12月より本項に移動〕

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

〈タフルプロスト〉

試験項目		動物種	投与量/投与経路	特記すべき所見
一般症状	一般症状及び行動 (Irwin法)	マウス	10,30,100 µg/kg (静脈内投与)	<u>100 µg/kg</u> : 1例で反応性亢進、運動機能低下を示唆する所見
中枢神経系	自発運動量	マウス	10,30,100 µg/kg (静脈内投与)	変化なし
呼吸・循環器系	呼吸数、血圧、心拍数、心収縮力、心電図	イヌ	0.003,0.01,0.1,1µg/kg (静脈内累積投与)	<u>0.1µg/kg以上</u> : 呼吸数、血圧、心拍数及び心収縮力の増加 <u>1µg/kg</u> : 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
		イヌ	0.01,0.1,1,10µg/kg (静脈内累積投与)	<u>0.1µg/kg以上</u> : 呼吸数の増加 <u>1µg/kg以上</u> : 呼吸数、血圧の増加、心電図においてT波高の減少
	遅延整流カリウムイオン電流の速い成分 (I _{Kr}) への影響	hERGチャネル発現 HEK293細胞	タフルプロストカルボン酸体: 100ng/mL (<i>in vitro</i>)	影響なし
	活動電位持続時間への影響	イヌ心筋プルキンエ線維	タフルプロストカルボン酸体: 1,10,100ng/mL (<i>in vitro</i>)	影響なし
平滑筋	摘出子宮への影響	ラット摘出子宮	タフルプロストカルボン酸体0.001~100ng/mL (<i>in vitro</i>)	<u>0.1ng/mL以上</u> : 静止期張力の増加 <u>1ng/mL以上</u> : 最大張力の増加と収縮頻度の増加
		ウサギ摘出子宮	タフルプロストカルボン酸体0.01~100ng/mL (<i>in vitro</i>)	<u>1ng/mL以上</u> : 最大張力の増加 (静止期張力には100ng/mLまで影響は認められなかった)

〈チモロール〉

チモロールマレイン酸塩は、中枢神経系、末梢神経系、自律神経系、循環器系、感覚器系、泌尿器系及び消化器系などに対し、薬効に関連する作用を除き、ほとんど影響を及ぼさないことが示されている。

(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

〈参考: タフルプロスト〉

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

〈参考:チモロール〉

LD₅₀(mg/kg)

動物種 性	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	1,137	1,254	1,050	1,028
腹腔内	300	304	381	381
皮下	805	845	881	982

(2) 反復投与毒性試験

投与期間	動物種	投与量	主な所見	無毒性量
13週間	サル	① 本剤 ② 0.0045%タフルプロスト/ 1.5%チモロール ③ 0.0045%タフルプロスト ④ 1.5%チモロール ⑤ 本剤の基剤 各点眼液を30μL/眼/回、 2回/日(12時間間隔)、 左眼点眼	眼科学的検査や剖検、病理組織学的検査等において本剤投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。 <u>タフルプロストを含有する群:</u> 虹彩の色調変化(チモロールとの配合による増悪は認められなかった)。	0.0045%タフルプロスト /1.5%チモロール (0.9/300μg/kg/日*)

※:サルの体重を3.0kgとした場合

(3) 遺伝毒性試験、(4) がん原性試験

〈参考:タフルプロスト〉

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。

マウスに18ヵ月間(10~100μg/kg/日)及びラットに24ヵ月間(3~30μg/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。

〈参考:チモロール〉

マウス生涯投与試験において、チモロールマレイン酸塩の極めて高用量群(500mg/kg/day)で、血清プロラクチン値上昇に起因すると考えられる乳腺の腺癌の発生頻度の軽度増加がみられた。しかし、ラットを用いた試験(5~25mg/kg/day、104週経口投与)ではチモロールマレイン酸塩の投与に関する腫瘍発生は認められず、また、マウスを用いた試験(5~45mg/kg/day、81週経口投与)及び*in vitro*におけるAmes試験、腫瘍性形質転換試験において発癌性及び変異原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

〈参考:タフルプロスト〉

試験項目	動物種	① 投与期間 ② 投与量(μg/kg/日)	生殖発生に関する主な所見	無毒性量
受胎能および着床までの初期胚発生	ラット	① (雄)交配前14日~交配期間及び剖検前日 (雌)交配前14日~妊娠6日 ② 10, 30, 100(静脈内)	全投与群: 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。	(雄)30μg/kg/日 (雌)100μg/kg/日 (胚児)100μg/kg/日
胚・胎児発生	ラット	① 妊娠6日~17日 ② 3, 10, 30(静脈内)	全投与群: 30μg/kg/日まで母体への影響は認められなかった。胎児では10μg/kg/日以上で胎児体重の低値及びそれに伴う第5胸骨未骨化の頻度増加が、30μg/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。	(雌)30μg/kg/日 (胎児)3μg/kg/日

	ウサギ	① 妊娠7日～19日 ② 0.03,0.1,0.3(静脈内)	<u>0.1μg/kg/日以上</u> : 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。 <u>0.03μg/kg/日</u> : 胎児に外脳症、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。	(雌) 0.03μg/kg/日未満 (胎児) 0.03μg/kg/日未満
	ウサギ	① 妊娠7日～19日 ② 0.001, 0.003,0.01 (静脈内)	<u>全投与群</u> : 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。	(雌)0.01μg/kg/日 (胎児)0.01μg/kg/日
出生前および出生後の発生並びに母体の機能	ラット	① 妊娠6日～分娩後20日 ② 0.3,1,3,10(静脈内)	<u>1μg/kg/日以上</u> : 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。 <u>10μg/kg/日</u> : 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。	(雌)0.3μg/kg/日 (出生児) 0.3μg/kg/日

〈参考:チモロール〉

交配前・妊娠初期、器官形成期及び周産期・授乳期のラットに50～500mg/kg/dayを経口投与した試験並びに器官形成期のマウス、ウサギにそれぞれ50～1,000mg/kg/day、30～200mg/kg/dayを経口投与した試験において、ラットの最高用量群で軽度の骨化遅延が、また、マウス、ウサギの最高用量群に死亡胎児数の増加が認められた以外、生殖障害及び催奇形作用は認められなかった。

(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

Ⅸ-2-(2) 反復投与毒性試験 の項参照

皮膚感作性

〈参考:タフルプロスト〉

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。

抗原性

〈参考:チモロール〉

チモロールマレイン酸塩による抗原性(ラット及びウサギ)は認められなかった。

組織障害性

〈参考:チモロール³⁰⁾〉

0.5%チモロールマレイン酸塩をウサギの結膜嚢内に1日15回、30分間隔で2日間点眼した試験において、軽微の角膜上皮剥離がみられている。

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:タフルプロスト 毒薬、チモロールマレイン酸塩 劇薬

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

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

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。

単剤製品名:

<タフルプロスト>タプロス点眼液 0.0015%、タプロスミニ点眼液 0.0015%

<チモロールマレイン酸塩>チモプトール点眼液 0.25%/0.5%、チモプトール XE 点眼液 0.25%/0.5%

7. 国際誕生年月日

2013年9月20日

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

承認年月日:2013年9月20日

承認番号:22500AMX01796000

薬価基準収載年月日:2014年11月25日

販売開始年月日:2014年11月25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

2020年12月9日(再審査結果通知 薬生薬審発1209第1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

6年:2013年9月20日～2019年9月19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
1319822Q1021	1319822Q1021	122791801	622279101

14. 保険給付上の注意

設定されていない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 緑内障診療ガイドライン（第4版）：日本眼科学会雑誌 2018;122:3-53【65915】
- 2) 井上賢治他：あたらしい眼科 2011;28:874-878【62722】
- 3) Tocco, D.J., et al.:J.Cardio.Pharm.1980;2:133-143【54316】
- 4) Woods, P.B., et al.:J.Pharmacol.1981;33:172-173【54423】
- 5) 社内資料：DE-111点眼液の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験-第I相-（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.1）【63732】
- 6) 桑山泰明他：あたらしい眼科 2013;30:1185-1194【63728】
- 7) 桑山泰明他：あたらしい眼科 2013;30:1773-1781【63729】
- 8) 桑山泰明他：あたらしい眼科 2015;32:133-143【63730】
- 9) Takagi Y. et al.:Exp. Eye Res. 2004;78:767-776【60134】
- 10) Miichi, H. et al.:Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1983;24:1269-1275【54285】
- 11) 新家真他：日本眼科学会雑誌 1980;84:1436-1446【54286】
- 12) 藤永豊他：眼科臨床医報 1980;74:409-414【54279】
- 13) 玉田康房他：日本眼科紀要 1980;31:1667-1673【54287】
- 14) Akaishi T. et al.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2015;31:518-524【63731】
- 15) Vareilles, P. et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1977;16:987-996【54308】
- 16) Akaishi T. et al.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2010;26:181-186【60770】
- 17) 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】
- 18) Hall, R. A. et al.:Arch Int Pharmacodyn. 1975;213:251-263【54283】
- 19) Tanabe, K. et al.:応用薬理 1979;17:455-467【54284】
- 20) Fukano Y. et al.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2011;27:251-259【60766】
- 21) Fukano Y. et al.:Drug Metab.Dispos. 2009;37:1622-1634【62068】
- 22) Lustgarten, J. S. et al.:Arch Ophthalmol 1983;101:1381-1382【54312】
- 23) 上田健治他：あたらしい眼科 2013;30:1761-1766【63727】
- 24) 社内資料：In vitro 血清アルブミン結合率(2008年10月 16日承認、タプロス点眼液0.0015% CTD2.6.4.4)【66494】
- 25) Tocco, D.J. et al.:Drug Metab.Dispos. 1980;8:236-240【54428】
- 26) Lennard, M. S. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 1989;27:429-434【62141】
- 27) 田原一二他：薬理と治療 1978;6:385-397【54309】
- 28) Wasson, B.K. et al.:J Med. Chem. 1980;23:1178-1184【54334】
- 29) Alvan G. et al.:Clin Pharmacokinet. 1980;5:95-100【54314】
- 30) 佐々木研二他：日本眼科紀要 1980;31:867-871【54315】

2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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。

販売名	国名	効能・効果	用法・用量
Tapcom	インドネシア、フィリピン	β遮断点眼薬又はPG点眼薬単剤療法で効果不十分で、併用療法が必要な開放隅角緑内障又は高眼圧症成人患者における眼圧下降	1回1滴 1日1回 点眼
	韓国	β遮断点眼薬又はPG点眼薬単剤療法で効果不十分な開放隅角緑内障又は高眼圧症成人患者における眼圧下降	
	タイ	開放隅角緑内障、高眼圧症	
	ミャンマー	緑内障、高眼圧症	

〈参考：シングルユース点眼液〉

販売名	国名	効能・効果	用法・用量
Taptiqom	欧州 (ドイツ、フランス、イギリス、東欧、北欧等)	β遮断点眼薬又はPG点眼薬単剤療法で効果不十分で、併用療法が必要、及び保存剤無添加であることが望ましい開放隅角緑内障又は高眼圧症成人患者における眼圧下降	1回1滴 1日1回 点眼
	アジア		
Tapcom-S	ベトナム 香港、マカオ、マレーシア、フィリピン、シンガポール、台湾、タイ		
Tapcom (single use)	韓国	β遮断点眼薬又はPG点眼薬単剤療法で効果不十分な開放隅角緑内障又は高眼圧症成人患者における眼圧下降	

上記を含め、世界20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)

該当資料なし。

・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、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

該当製品なし

英国の SPC (2021 年 2 月)

4. CLINICAL PARTICULARS

4.2 Posology and method of administration

Pediatric population

The safety and efficacy of Taptiqom in children and adolescents below the age of 18 years have not been established.

No data are available.

Taptiqom is not recommended for use in children and adolescents below the age of 18 years.

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

該当資料なし