

## 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

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  
トラボプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液トラチモ<sup>®</sup> 配合点眼液「ニットー」  
TraTimo<sup>®</sup> Combination Ophthalmic Solution「NITTO」

剤形	水性点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注)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 含有 日局 チモロールマレイン酸塩 6.8mg(チモロールとして 5mg)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・販売開始年月日	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 販売開始年月日:2019年6月14日
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:03-6264-4086 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nittomedic.co.jp/info/">https://www.nittomedic.co.jp/info/</a>

本IFは2023年10月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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て、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・臨床適用するとともに、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I F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、I Fを利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	8. トランスポーターに関する情報	14
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	14
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	14
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	15
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	15
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	15
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	15
2. 一般名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	15
3. 構造式又は示性式	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	17
5. 化学名(命名法)又は本質	3	8. 副作用	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	18
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	20
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	20
1. 剤形	5	2. 毒性試験	20
2. 製剤の組成	5	X. 管理的事項に関する項目	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	1. 規制区分	21
4. 力価	5	2. 有効期間	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	3. 包装状態での貯法	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	4. 取扱い上の注意	21
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	5. 患者向け資料	21
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	6. 同一成分・同効薬	21
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	21
10. 容器・包装	8	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	21
11. 別途提供される資料類	8	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	21
12. その他	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
V. 治療に関する項目	9	11. 再審査期間	21
1. 効能又は効果	9	12. 投薬期間制限に関する情報	21
2. 効能又は効果に関連する注意	9	13. 各種コード	22
3. 用法及び用量	9	14. 保険給付上の注意	22
4. 用法及び用量に関連する注意	9	XI. 文献	23
5. 臨床成績	9	1. 引用文献	23
VI. 薬効薬理に関する項目	12	2. その他の参考文献	23
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12	XII. 参考資料	24
2. 薬理作用	12	1. 主な外国での発売状況	24
VII. 薬物動態に関する項目	13	2. 海外における臨床支援情報	24
1. 血中濃度の推移	13	XIII. 備考	25
2. 薬物速度論的パラメータ	13	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	25
3. 母集団(ポピュレーション)解析	13	2. その他の関連資料	25
4. 吸収	14		
5. 分布	14		
6. 代謝	14		
7. 排泄	14		

## 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( $\beta$ 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  $F_{2\alpha}$  誘導體で、ぶどう膜強膜経路からの流出促進作用による眼圧低下作用を有し、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  $\beta$  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、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、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) トラボプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液の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、心停止、脳虚血、脳血管障害、全身性エリテマトーデスが報告されている(17、18 頁参照)。

### 3. 製品の製剤学的特性

(1) 5 分の 2 回転程度で開閉できる点眼容器である。

(2) 保存剤として 20% 塩酸ポリヘキサニド液を配合したベンザルコニウム塩化物非含有製剤である。

### 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料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (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

### 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・バイオンミラー学会の登録商標)

#### 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)

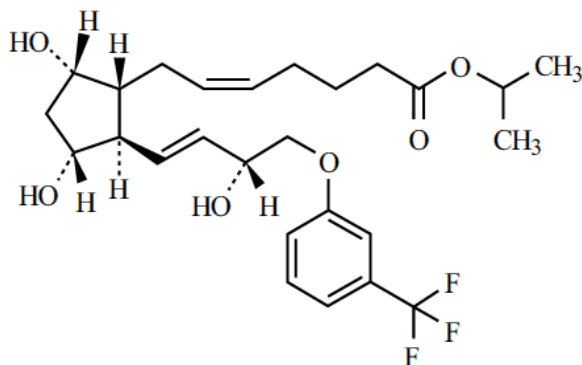
##### (3) ステム

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

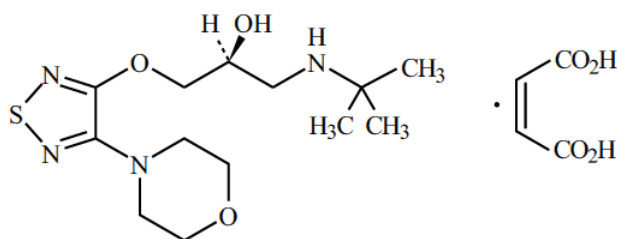
$\beta$ -adrenoreceptor antagonists ( $\beta$ -遮断剤) : -olol

#### 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)又は本質

〈トラボプロスト〉

Isopropyl(5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-((1E,3R)-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〉

(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

該当資料なし

### 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、定量法

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。

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) 剤形の区別

水性点眼剤

## (2) 製剤の外観及び性状

無色～淡黄色澄明の無菌水性点眼液

## (3) 識別コード

該当しない

## (4) 製剤の物性

pH:6.5～7.0

浸透圧比:0.9～1.1(0.9%生理食塩液に対する比)

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分(活性成分)の含量および添加剤

販売名	トラチモ配合点眼液「ニットー」
有効成分	1mL 中 トラボプロスト 40 $\mu$ g 日局 チモロールマレイン酸塩 6.8mg(チモロールとして 5mg)
添加剤	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、20%塩酸ポリヘキサニド液、pH 調節剤 2 成分

## (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

該当資料なし

## 6. 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<sup>1)</sup>。

#### IV. 製剤に関する項目

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C 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※1
加速試験	40°C 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 規格外※1
苛酷試験	50°C 湿度成り行き	30 日	ポリエチレン容器 (アルミピロー包装)	変化なし※2
		60 日	ポリエチレン容器 (アルミピロー包装)	純度試験で規格外※2
低温試験	5°C 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※2
曝光試験	25°C 60%RH 3000lx	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(チモロール) で規格外※2
			ポリエチレン容器 (アルミピロー包装)	変化なし※2
			ポリエチレン容器 (ラベル貼付、 投薬袋なし)	120 万 lx・hr において 定量法(チモロール)で規格外※2
			ポリエチレン容器 (ラベル貼付、 投薬袋あり)	変化なし※2
開封後試験	25°C 60%RH	5 週	ポリエチレン容器	変化なし※3
サイクル試験	-25°C 湿度成り行き ⇔ 25°C、60%RH	3 サイクル (各温度条件 1 週間ずつ保管 して 1 サイクル)	ポリエチレン容器 (アルミピロー包装)	変化なし※2
	5°C 湿度成り行き ⇔ 40°C、75%RH	3 サイクル (各温度条件 1 週間ずつ保管 して 1 サイクル)	ポリエチレン製容器 (アルミピロー包装)	変化なし※2

※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

※2 試験項目:性状、浸透圧比、pH、純度試験、定量法

※3 試験項目:性状、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、定量法

#### 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)

トラチモ配合点眼液「ニットー」において、併用または配合が予想される点眼剤との配合変化は以下であった<sup>2)</sup>。なお、配合相手製品の製品名は、2019年10月時点の各製品添付文書によるものであり、変更し留意すること。

## 【試験方法】

## 1) 検体

試験検体: トラチモ配合点眼液「ニットー」

配合製剤: レスキュラ点眼液 0.12%、アイファガン点眼液 0.1%、グラナテック点眼液 0.4%、デタントール 0.01% 点眼液、トルソプト点眼液 1%、エイゾプト懸濁性点眼液 1%、プリンゾラミド懸濁性点眼液 1% 「ニットー」、ヒアレイン点眼液 0.1%、ヒアレイン点眼液 0.3%、ヒアレインミニ点眼液 0.3%、ヒアロンサン点眼液 0.1%、ヒアロンサン点眼液 0.3%、ヒアルロン酸ナトリウム PF 点眼液 0.1% 「日点」、ジクアス点眼液 3%、ムコスタ点眼液 UD2%、カリーユニ点眼液 0.005%、カタリン K 点眼液 0.005%、クラビット点眼液 0.5%、クラビット点眼液 1.5%、レボフロキサシン点眼液 0.5% 「TOA」、レボフロキサシン点眼液 1.5% 「TOA」、レボフロキサシン点眼液 1.5% 「杏林」、タリビッド点眼液 0.3%、トスフロ点眼液 0.3%、ベガモックス点眼液 0.5%、ガチフロ点眼液 0.3%、ベストロン点眼液 0.5%、トブラシン点眼液 0.3%、クロラムフェニコール点眼液 0.5% 「ニットー」、リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%、サンテゾーン点眼液 (0.1%)、D・E・X 0.1% 点眼液 T、フルメロン点眼液 0.1%、フルオロメロン 0.1% 点眼液 T、点眼・点鼻用リンデロン A 液、ジクロード点眼液 0.1%、ジクロフェナック点眼液 0.1%、ブロナック点眼液 0.1%、ブロムフェナク Na 点眼液 0.1% 「ニットー」、ニフラン点眼液 0.1%、ムルキナ点眼液 0.1%、アレジオン点眼液 0.05%、パタノール点眼液 0.1%、リザベン点眼液 0.5%、アレニスト点眼液 0.5%、リボスチン点眼液 0.025%、レボカバスチン塩酸塩点眼液 0.025% 「TOA」、ザジテン点眼液 0.05%、フサコール点眼液 0.05%、パピロックミニ点眼液 0.1%、タリムス点眼液 0.1%、人工涙液マイティア点眼液、ピュラクルなみだ液 EYE、ソフトサンティア

## 2) 試験項目及び測定時点

試験項目	配合直後	1 時間後
性状 <sup>※1</sup>	○	○
pH <sup>※2</sup>	○	○

○: n=1

※1 性状: 外観を測定する。

※2 pH: pH を測定する。

## 3) 試験方法

試験製剤 2mL と配合製剤 2mL を配合した液を試料とし、試験製剤及び配合製剤それぞれ 4mL を対照液とする。

試料 4mL について、配合直後及び室温で 1 時間静置後の外観確認及び pH 測定を実施する。外観については、対照液と比較する。

## 【試験結果】

以下の 4 製剤で配合による変化を認めた。

配合変化を認めた製剤

アイファガン点眼液 0.1%、カリーユニ点眼液 0.005%、リボスチン点眼液 0.025%、レボカバスチン塩酸塩点眼液 0.025% 「TOA」

## 9. 溶出性

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 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

###### (3) 予備容量

該当しない

###### (4) 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

##### 11. 別途提供される資材類

投薬袋、「X. 5. 患者向け資材」を参照すること。

##### 12. 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
2. 効能又は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。
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  
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>3)</sup>。
5. 臨床成績
  - (1) 臨床データパッケージ  
該当資料なし
  - (2) 臨床薬理試験  
該当資料なし
  - (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. 国内第Ⅲ相試験(ベンザルコニウム塩化物含有製剤)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 256 例を対象としたトラボプロスト 0.004% 点眼液の第Ⅲ相二重盲検比較試験(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(mmHg)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 [-1.7,-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 [-6.7,-5.9]	-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

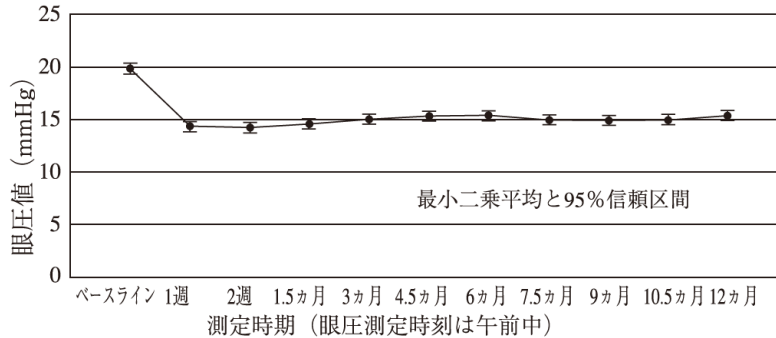
†:測定時刻ごとに全観察日を併合、††:全観察日と測定時刻を併合

## V. 治療に関する項目

副作用発現頻度はトラボプロスト 0.004%/チモロール 0.5%配合点眼液群で 24.8% (32/129 例)であった。主な副作用は、眼充血 10.9% (14/129 例)、多毛症 3.9% (5/129 例)、眼刺激 3.1% (4/129 例)、眼そう痒症、点状角膜炎、眼瞼色素沈着及び霧視が各 2.3% (3/129 例)であった<sup>4)</sup>。

### 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)

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 ヶ月)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 ヶ月間を通して安定した眼圧下降効果が認められた。



副作用発現頻度はトラボプロスト 0.004%/チモロール 0.5%配合点眼液群で 36.4% (51/140 例)であった。主な副作用は、眼充血 11.4% (16/140 例)、眼刺激 5.7%及び眼瞼色素沈着が各 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)であった<sup>5)</sup>。

### 3. 国際共同第Ⅲ相試験

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、平均眼圧値はベンザルコニウム塩化物非含有製剤群で 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)

	BAC 非含有製剤群	BAC 含有製剤群	群間差 (BAC 非含有製剤群- 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

日本人患者では、副作用発現頻度はベンザルコニウム塩化物非含有製剤群で 11.4% (5/44 例)であった。主な副作用は、眼充血 9.1% (4/44 例)、眼刺激及び虹彩炎が各 2.3% (1/44 例)であった。外国人患者では、副作用発現頻度はベンザルコニウム塩化物非含有製剤で 23.8% (36/151 例)であった。主な副作用は、眼充血 8.6% (13/151 例)、眼刺激 5.3% (8/151 例)、結膜充血及び眼そう痒症が各 4.0% (6/151 例)、眼痛及び目の異物感が各 2.6% (4/151 例)であった<sup>6),7)</sup>。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (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

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調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

## 1. 生物学的同等性試験

原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者において、導入期にデュオトラバ配合点眼液を2～5週間点眼後、トラチモ配合点眼液「ニットー」または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(デュオトラバ配合点眼液を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。

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<sup>8)</sup>。

眼圧値の比較 (mmHg)

	トラチモ配合点眼液「ニットー」 n=137	デュオトラバ配合点眼液 n=136
ベースライン10時 n=139	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)

## 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

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: $\beta$ -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)

注意:関連のある化合物の効能・効果は最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 〈トラボプロスト〉

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>9)~12)</sup>。

##### 〈チモロールマレイン酸塩〉

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>13)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. 眼圧下降作用

##### 〈トラボプロスト〉

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>14)</sup>。

##### 〈チモロールマレイン酸塩〉

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>15)</sup>

##### 2. $\beta$ -受容体遮断作用

##### 〈チモロールマレイン酸塩〉

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>16)</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

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

## 1. 反復投与

日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験

日本人健康成人(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及びチモロール濃度を測定した<sup>17),18)</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:日本人健康成人(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。]

## 〈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。

## 2. 生物学的同等性試験

原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者において、導入期にデュオトラバ配合点眼液を2～5週間点眼後、トラチモ配合点眼液「ニットー」または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、眼圧値を測定した試験にて、第I期治療期5週の血漿中チモロール濃度を測定した結果、両剤に差はみられなかった<sup>8)</sup>。

## (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

該当資料なし

## (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

該当資料なし

## 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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

### 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

該当資料なし

#### (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

生物学的同等性試験

ウサギを用いた眼組織内濃度測定

トラチモ配合点眼液「ニットー」及び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<sup>19)</sup>。

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

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。

#### (2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

該当資料なし

### 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

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

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]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 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 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。
- 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<sup>20)</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>21)</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。[11.1.1、14.1 参照]
- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 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、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。

### 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

肺高血圧症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

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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おそれがある。

### 9.1.6 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。

### 9.1.7 閉塞隅角緑内障の患者

使用経験がない。

## (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。

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。

※)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

## (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。

トラボプロストでは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>22)</sup>。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。

## (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。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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。	β-遮断作用が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	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用を増強させる。
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。	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。
オミデネパグ イソプロピル	チモロールマレイン酸塩との併用例で結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められた。	機序不明

8. 副作用

<p><b>11. 副作用</b></p> <p>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。</p>
---

(1) 重大な副作用と初期症状

<p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 虹彩色素沈着</b>(頻度不明) [8.2 参照]</p> <p><b>11.1.2 眼類天疱瘡</b>(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。</p> <p><b>11.1.3 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全</b>(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]</p> <p><b>11.1.4 心ブロック、うっ血性心不全、心停止</b>(いずれも頻度不明)</p>
--

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
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1)</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2)</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、けん怠感、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。

注2) 文献等において高い頻度で眼瞼溝深化が発現することが報告されている<sup>23)</sup>。

### 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。

- 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。
- 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。
- 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。[8.2 参照]

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) 非臨床試験に基づく情報

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」を参照すること。

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (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

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

トラチモ配合点眼液「ニッター」あるいはデュオトラバ配合点眼液をウサギの右眼瞼結膜嚢に、生理食塩液を左眼瞼結膜嚢に 1 回 60 $\mu$ L 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」及びデュオトラバ配合点眼液は 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<sup>24)</sup>。

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし



## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製 剤:トラチモ配合点眼液「ニットー」、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
 注)注意－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

有効期間:2年

## 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。

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:有  
 くすりのしおり:有  
 その他の患者向け資材:トラチモ配合点眼液「ニットー」を使用されている方へ

## 6. 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  
 $\beta$ -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

## 7. 国際誕生年月日

2005年7月(オーストラリア)

## 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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
トラチモ配合点眼液 「ニットー」	2019年2月15日	23100AMX00195000	2019年6月14日	2019年6月14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

該当しない

## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

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。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 13. 各種コード

販売名	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
トラチモ配合点眼液 「ニットー」	1319820Q1030	1319820Q1030	126848501	622684801

### 14. 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) 社内資料:トラチモ配合点眼液「ニットー」の安定性試験
- 2) 社内資料:トラチモ配合点眼液「ニットー」の配合変化試験
- 3) Nagasubramanian S, et al.: *Ophthalmol.* 1993;100(9):1305-1311
- 4) 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(デュオトラバ配合点眼液:2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 5) 日本人患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験(デュオトラバ配合点眼液:2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 6) 外国人患者及び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 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))比較試験(デュオトラバ配合点眼液:2010年4月16日承認、申請資料概要 2.5.4.2(総合評価))
- 7) 外国人患者及び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 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))比較試験(デュオトラバ配合点眼液:2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.4.2)
- 8) 社内資料:トラチモ配合点眼液「ニットー」の生物学的同等性試験
- 9) Griffin BW, et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997;281(2):845-854
- 10) Hellberg MR, et al.: *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2001;17(5):421-432
- 11) Sharif NA, et al.: *Eur. J. Pharmacol.* 2001;432(2-3):211-213
- 12) Toris CB, et al.: *J. Glaucoma.* 2005;14(1):70-73
- 13) Miichi H, et al.: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983;24(9):1269-1275
- 14) 高眼圧サルにおける眼圧下降作用(デュオトラバ配合点眼液:2010年4月16日承認、申請資料概要 2.4.2.1.1)
- 15) Vareilles P, et al.: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977;16(11):987-996
- 16) Hall RA, et al.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1975;213(2):251-263
- 17) 日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験(デュオトラバ配合点眼液:2010年4月16日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 18) 日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験(トラバタンズ点眼液:2007年7月31日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 19) 社内資料:トラチモ配合点眼液「ニットー」の非臨床薬物動態試験
- 20) Stjernschantz JW, et al.: *Surv. Ophthalmol.* 2002;47(Suppl.1):S162-S175
- 21) 出光俊郎ほか: *臨床皮膚科.* 2002;56(5増刊):158-160
- 22) 授乳ラットにおける乳汁への移行(デュオトラバ配合点眼液:2010年4月16日承認、申請資料概要 2.4.3.1.3)
- 23) Maruyama K, et al.: *J. Glaucoma.* 2014;23(3):160-163
- 24) 社内資料:トラチモ配合点眼液「ニットー」の眼刺激性試験

### 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

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意:本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

