

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 F2 α 誘導体/ β 遮断薬配合

緑内障・高眼圧症治療剤

処方箋医薬品 **デュオトラバ[®]配合点眼液**DuoTrav[®] Combination Ophthalmic Solution
(トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合点眼液)

剤形	水性点眼液
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1mL 中 トラボプロスト 40 μ 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)
一般名	和名：トラボプロスト (JAN) / 日局チモロールマレイン酸塩 (JAN) 洋名：Travoprost (JAN) / Timolol Maleate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010年4月16日 薬価基準収載年月日：2010年6月11日 販売開始年月日：2010年6月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hep/

®：登録商標

本 IF は 2021 年 7 月改訂の添付文書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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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、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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・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、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、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、I F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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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	(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	9
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	9
I-2 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	9
I-3 製品の製剤学的特性	1	(4) 容器の材質	10
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-11 別途提供される資材類	10
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12 その他	10
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	11
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1 効能又は効果	11
I-6 RMPの概要	2	V-2 効能又は効果に関連する注意	11
II. 名称に関する項目	3	V-3 用法及び用量	11
II-1 販売名	3	(1) 用法及び用量の解説	11
(1) 和名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(2) 洋名	3	V-4 用法及び用量に関連する注意	12
(3) 名称の由来	3	V-5 臨床成績	13
II-2 一般名	3	(1) 臨床データパッケージ	13
(1) 和名 (命名法)	3	(2) 臨床薬理試験	14
(2) 洋名 (命名法)	3	(3) 用量反応探索試験	14
(3) ステム	3	(4) 検証的試験	14
II-3 構造式又は示性式	3	1) 有効性検証試験	14
II-4 分子式及び分子量	3	2) 安全性試験	14
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	4	(5) 患者・病態別試験	15
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	16
III. 有効成分に関する項目	5	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	16
III-1 物理化学的性質	5	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	17
(1) 外観・性状	5	(7) その他	17
(2) 溶解性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	18
(3) 吸湿性	5	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	VI-2 薬理作用	18
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 作用部位・作用機序	18
(6) 分配係数	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(7) その他の主な示性値	6	(3) 作用発現時間・持続時間	18
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	19
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	6	VII-1 血中濃度の推移	19
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 治療上有効な血中濃度	19
IV-1 剤形	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(1) 剤形の区別	7	(3) 中毒域	19
(2) 製剤の外観及び性状	7	(4) 食事・併用薬の影響	19
(3) 識別コード	7	VII-2 薬物速度論的パラメータ	19
(4) 製剤の物性	7	(1) 解析方法	19
(5) その他	7	(2) 吸収速度定数	19
IV-2 製剤の組成	7	(3) 消失速度定数	19
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	7	(4) クリアランス	19
(2) 電解質等の濃度	7	(5) 分布容積	19
(3) 熱量	7	(6) その他	19
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	7	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	19
IV-4 力価	7	(1) 解析方法	19
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	7	(2) パラメータ変動要因	19
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	8	VII-4 吸収	19
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	8		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	9		
IV-9 溶出性	9		
IV-10 容器・包装	9		

VII-5	分布	20	(6) 局所刺激性試験	42
	(1) 血液-脳関門通過性	20	(7) その他の特殊毒性	42
	(2) 血液-胎盤関門通過性	20		
	(3) 乳汁への移行性	20	X. 管理的事項に関する項目	43
	(4) 髄液への移行性	20	X-1 規制区分	43
	(5) その他の組織への移行性	21	X-2 有効期間	43
	(6) 血漿蛋白結合率	22	X-3 包装状態での貯法	43
VII-6	代謝	22	X-4 取扱い上の注意	43
	(1) 代謝部位及び代謝経路	22	X-5 患者向け資材	43
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	24	X-6 同一成分・同効薬	43
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24	X-7 国際誕生年月日	43
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	24	X-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	43
VII-7	排泄	24	X-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
VII-8	トランスポーターに関する情報	24	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	43
VII-9	透析等による除去率	25	X-11 再審査期間	43
VII-10	特定の背景を有する患者	25	X-12 投薬期間制限に関する情報	43
VII-11	その他	25	X-13 各種コード	43
			X-14 保険給付上の注意	43
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		26	XI. 文献	44
VIII-1	警告内容とその理由	26	XI-1 引用文献	44
VIII-2	禁忌内容とその理由	26	XI-2 その他の参考文献	45
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	26	XII. 参考資料	46
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	26	XII-1 主な外国での発売状況	46
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	27	XII-2 海外における臨床支援情報	47
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	28	XIII. 備考	50
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	28	XIII-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	50
	(2) 腎機能障害患者	28	(1) 粉碎	50
	(3) 肝機能障害患者	28	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	50
	(4) 生殖能を有する者	28	XIII その他の関連資料	50
	(5) 妊婦	29		
	(6) 授乳婦	29		
	(7) 小児等	30		
	(8) 高齢者	30		
VIII-7	相互作用	30		
	(1) 併用禁忌とその理由	30		
	(2) 併用注意とその理由	31		
VIII-8	副作用	31		
	(1) 重大な副作用と初期症状	32		
	(2) その他の副作用	33		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	38		
VIII-10	過量投与	38		
VIII-11	適用上の注意	39		
VIII-12	その他の注意	39		
	(1) 臨床使用に基づく情報	39		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	39		
IX. 非臨床試験に関する項目		40		
IX-1	薬理試験	40		
	(1) 薬効薬理試験	40		
	(2) 安全性薬理試験	40		
	(3) その他の薬理試験	40		
IX-2	毒性試験	40		
	(1) 単回投与毒性試験	40		
	(2) 反復投与毒性試験	40		
	(3) 遺伝毒性試験	41		
	(4) がん原性試験	41		
	(5) 生殖発生毒性試験	41		

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
AUC	area under the drug concentration-time curve	血漿中濃度曲線下面積
BAC	—	ベンザルコニウム塩化物
BAC-free	—	ベンザルコニウム塩化物非含有製剤
C _{max}	maximal drug concentration	最高血漿中濃度
CYP2D6	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	—
CYP450	Cytochrome P450	チトクローム P450
FP受容体	—	プロスタグランジン F2α受容体
LAT	—	ラタノプロスト0.005%点眼液
LAT/TIM	—	ラタノプロスト0.005%/チモロール0.5%配合点眼液
LLT	Lowest Level Term	下層語
PRA	—	血漿レニン活性
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PT	Preferred Term	基本語
RH	Relative humidity	相対湿度
TIM	—	チモロール0.5%点眼液
TRA	—	トラボプロスト0.004%点眼液
TRA15	—	トラボプロスト0.0015%点眼液
TRA/TIM	—	トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液
TRA+TIM	—	トラボプロスト0.004%点眼液とチモロール0.5%点眼液の併用療法
VEH	—	プラセボ

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

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

現在までに、緑内障及び高眼圧症の治療薬として、作用機序の異なる多くの眼圧下降薬が本邦にて承認されており、医療現場では第一選択薬として、プロスタグランジン（PG）製剤（トラボプロスト点眼液、ラタノプロスト点眼液等）が最も優れた眼圧下降効果を有する薬剤として、またそれに次ぐ眼圧下降効果を有する薬剤としてβ-遮断剤（チモロール点眼液等）が汎用されている。通常、薬物治療は単剤で開始され、眼圧下降効果が不十分な場合に併用治療となる。複数の点眼剤を併用する際には、1 剤目の点眼後に 5 分以上間隔をあけて点眼する必要や、1 日に複数回の点眼が必要となるなど、利便性の面で患者の負担が大きくなる。

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

米国アルコン社は、角膜や結膜に対する安全性の観点から^{1~3)}、トラボプロスト 0.004%/チモロール 0.5%配合点眼液に保存剤として使用されている BAC を、ソフトコンタクトレンズの消毒液や人工涙液の保存剤として使用されている塩化ポリドロニウムに代替した新しい製剤を開発した。日米共同で実施された臨床試験成績に基づき、BAC 非含有製剤 (本剤) と BAC 含有製剤との生物学的同等性等の資料を追加提出し、「デュオトラバ® 配合点眼液」として 2010 年 4 月製造販売承認を取得した。また、2017 年 12 月に「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。」との再審査結果が通知されている。

I-2. 製品の治療学的特性

1.PG 製剤トラボプロストにβ-遮断剤チモロールマレイン酸塩を加えていて、1 日 1 回 1 滴点眼で PG 単剤を有意に上回る眼圧下降効果や 1 年にわたり安定した眼圧下降効果を示している。

V-5. (4) 検証的試験の項参照

2.副作用

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。

VIII-8.副作用の項参照

I-3. 製品の製剤学的特性

1. PG 製剤トラボプロストにβ-遮断剤チモロールマレイン酸塩を加えた配合点眼液である。

IV-2.製剤の組成の項参照

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

IV-2.製剤の組成の項参照

I-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
医薬品リスク管理計画 (RMP)	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

I-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

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

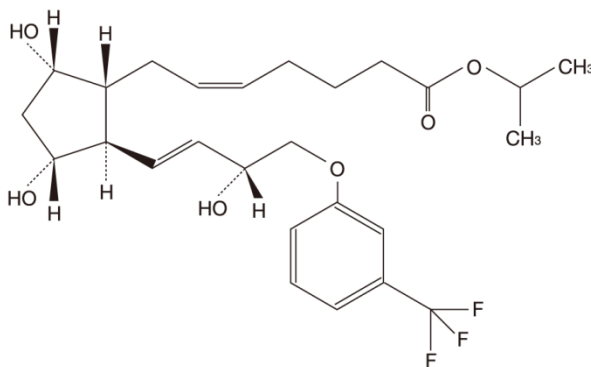
- (1) 和名 デュオトラバ® 配合点眼液
- (2) 洋名 DuoTrav® Combination Ophthalmic Solution
- (3) 名称の由来 「二重奏、二重唱」を意味するデュオ duo と、本剤の有効成分の一つであるトラボプロスト travoprost の頭文字に由来。

II-2. 一般名

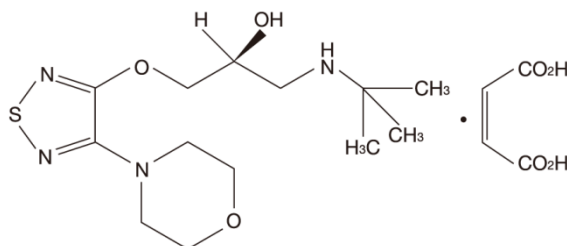
- (1) 和名 (命名法) トラボプロスト (JAN) / チモロールマレイン酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Travoprost (JAN) / Timolol Maleate (JAN)
- (3) ステム プロスタグランジン類 : prost
β-遮断剤 : -lol

II-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



II-4. 分子式及び分子量

トラボプロスト

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

チモロールマレイン酸塩

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

II-5. 化学名 (命名法)
又は本質

トラボプロスト

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

チモロールマレイン酸塩

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

II-6. 慣用名、別名、
略号、記号番号

治験番号 : AL-6221-1239

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

トラボプロスト
無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液である。

チモロールマレイン酸塩
白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

▼各種溶媒における溶解性

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

チモロールマレイン酸塩
酢酸 (100) に溶けやすく、水又はエタノール (99.5) にやや溶けやすい。
0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

トラボプロスト
高湿度下で水分を吸収する。
チモロールマレイン酸塩
該当資料なし

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

融点
トラボプロスト
室温、-20℃及び-80℃において液状であり、測定できない。
チモロールマレイン酸塩
約 197℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

トラボプロスト
水にほとんど溶けず、測定できない。
チモロールマレイン酸塩
該当資料なし

(6) 分配係数

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

チモロールマレイン酸塩

▼n-オクタノール-リン酸緩衝液⁴⁾

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

▼有機溶媒-リン酸緩衝液⁵⁾

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

(7) その他の主な示性値

旋光度

トラボプロスト

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

チモロールマレイン酸塩

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

III-2. 有効成分の各種条件下における安定性

トラボプロスト

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

RH : 相対湿度

チモロールマレイン酸塩

局方収載品であることから安定性試験は実施しなかった。

III-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

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

チモロールマレイン酸塩

日本薬局方「チモロールマレイン酸塩」による

定量法 :

トラボプロスト

液体クロマトグラフィー

チモロールマレイン酸塩

日本薬局方「チモロールマレイン酸塩」による

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

- | | |
|---------------|---|
| (1) 剤形の区別 | 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 |

IV-2. 製剤の組成

- | | |
|------------------------|--|
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 | 有効成分の含量：
1mL中にトラボプロスト 40 μ g及び日局チモロールマレイン酸塩 6.8mg（チモロールとして 5mg）を含有する。

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、塩化ポリドロニウム、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 |

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量 該当しない

IV-4. カ価 該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物
トラボプロスト由来：トラボプロスト遊離酸、5,6-trans 体
チモロールマレイン酸塩由来：イソチモロール、3-ヒドロキシ-4-モルホリノ-1,2,5-チアジアゾール、3-ヒドロキシ-4-モルホリノ-1,2,5-チアジアゾール 1-オキシド

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

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

RH：相対湿度

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

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

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

注：現時点では販売名及び製剤の処方が変更されている製品もある。

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-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

2.5mL×5本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル：シンジオタクチックポリプロピレン
プラグ：ポリプロピレン
キャップ：ポリプロピレン

IV-11. 別途提供される資材類

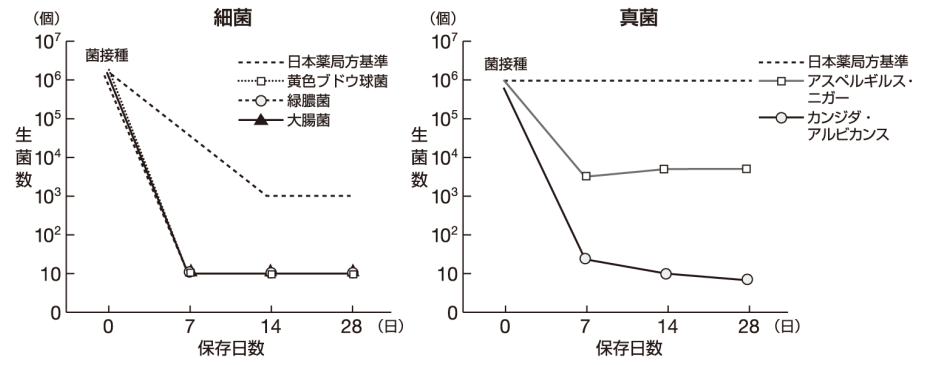
特になし

IV-12. その他

保存効力⁶⁾

保存効力試験を実施した結果、日本薬局方の基準に適合した。

▼保存効力



V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 緑内障、高眼圧症

〈解説〉

緑内障又は高眼圧症患者を対象として実施した臨床試験（5.3.5.1.1（C-13*）試験、5.3.5.2.2（C-14*））から、緑内障及び高眼圧症に対する眼圧下降効果が確認され、また臨床上安全に使用できるものと考えられるため、効能又は効果を「緑内障、高眼圧症」と設定した。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 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。

〈解説〉

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

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

〈解説〉

臨床試験結果より、本剤は点眼時刻に関わらず、1日1回の点眼で、1日を通した眼圧下降効果をもたらすことが示された。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法の設定根拠：

日本人の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした試験（5.3.5.1.1（C-13*）；1回1滴、1日1回（朝8時）の点眼）成績、外国人患者を対象とした5つの試験（1日1回の点眼にて点眼時刻に関わりない）成績から設定した。

点眼時刻については、一般に眼圧の日内変動を考慮して、患者個々に設定されることが望まれ、点眼時刻を一概に特定するべきではなく、医師が個々の患者にあわせて投与時刻を設定するべきであると考えた。

以上のことから、用法は1回1滴、1日1回と設定した。

用量の設定根拠：

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした以下の臨床試験の有効性及び安全性の成績から設定した。

日本人の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした2試験（5.3.5.1.1（C-13*）及び5.3.5.2.2（C-14*））では、トラボプロストは本邦にて有効性及び安全性が示されている承認用量の0.004%を選択した。

チモロールについては0.25%及び0.5%の2用量が承認されているが、0.5%は0.25%に比べ眼圧下降効果が強いことが報告されており、現在臨床現場にて使用されている用量は高用量のチモロール0.5%が9割以上であることや、チモロールを他の眼圧下降薬（プロスタグランジン関連薬）と併用する場合、一般に高用量のチモロール0.5%が使用されており、高用量のチモロール0.5%を選択した。

日本人患者に対するトラボプロスト0.004%点眼液へのチモロール0.5%の上乗せ効果が示され、安全性が確認されたため、用量は、「トラボプロスト0.004%及びチモロール0.5%」が妥当であると判断した。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 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^{7,8)}。

〈解説〉

トラボプロスト点眼液 0.0015% [ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤] 単剤投与による、1日2回点眼を検討した臨床試験において、1日2回点眼により効果がわずかに減弱する傾向がみられた⁷⁾。また、プロスタグランジン F₂ 類縁物質においても、1日2回点眼により効果の減弱を示唆する報告がなされている⁸⁾ ことから設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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

TRA/TIM：トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液

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

TRA：トラボプロスト0.004%点眼液

TIM：チモロール0.5%点眼液

LAT：ラタノプロスト0.005%点眼液

TRA15：トラボプロスト0.0015%点眼液

LAT/TIM：ラタノプロスト0.005%/チモロール0.5%配合点眼液

VEH：プラセボ

BAC-free：ベンザルコニウム塩化物非含有製剤

(2) 臨床薬理試験

1) 第 I 相反復点眼試験¹²⁾

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

2) 第 I 相反復点眼試験 (外国人データ)¹³⁾

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

(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)⁹⁾

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

▼眼圧下降値の比較 (最小二乗平均値と 95%信頼区間)

		ベースライン眼圧値 (mmHg)		眼圧下降値 (mmHg)		
		配合点眼液群	対照薬群	配合点眼液群	対照薬群	群間差 (配合剤群 - 対照薬群)
評価例数		129	127	129	127	—
測定時刻	10時 [†]	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 [†]	24.6 [24.1,25.0]	24.5 [24.1,25.0]	-7.1 [-7.5,-6.7]	-6.0 [-6.4,-5.5]	-1.1 [-1.3,-0.6]
	16時 [†]	24.0 [23.5,24.4]	24.1 [23.6,24.6]	-7.0 [-7.4,-6.6]	-6.3 [-6.5,-5.7]	-0.7 [-1.3,-0.1]
	併合 ^{††}			-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

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。

2) 米国と日本の国際共同臨床試験として実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験^{11,44)}

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

▼眼圧値（mmHg）の比較（最小二乗平均値と 95%信頼区間）

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

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

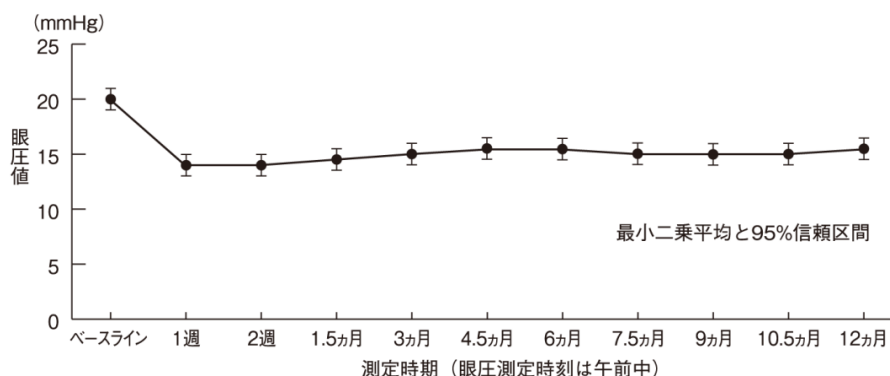
() 内は評価例数、同等性マージン±1.5mmHg

日本人患者では、副作用発現頻度は本剤群で 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、副作用発現頻度は本剤で 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。

2) 安全性試験

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）¹⁰⁾

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) で、その程度はいずれも軽度で試験を中止することはなかった。その他に眼瞼色素沈着、眼刺激各 5.7% (8/140 例)、眼そう痒症 5.0% (7/140 例)、点状角膜炎 4.3% (6/140 例) 等がみられた。

(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

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

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

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

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

安全性…特定使用成績調査（長期使用に関する調査）において安全性解析対象881例のうち副作用発現症例率は27.81%（245/881例）であった。主な副作用は「多毛症」78件、「眼瞼色素沈着」66件、「点状角膜炎」45件、「眼充血」39件、「虹彩色素過剰」37件、「結膜充血」32件であった。重篤な副作用は、「心筋虚血」、「潰瘍性角膜炎」、「房室ブロック」、「緑内障」および「リンパ腫」の5件であった。詳細は、「VIII. (2) その他の副作用」の項参照。

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

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

*PT：基本語（Preferred Term）

**LLT：下層語（Lowest Level Term）

2) 承認条件として実施
予定の内容又は実施
した調査・試験の概
要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	プロスタグランジン製剤（ラタノプロスト、タフルプロスト、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） 注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。
VI-2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	トラボプロスト 1) 作用部位：ぶどう膜強膜流出経路 2) 作用機序：トラボプロストは、FP 受容体に対して選択的に作用するフルアゴニストであり、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの房水の流出を促進することにより眼圧下降効果がもたらされると考えられている ^{14~16,19)} 。 チモロールマレイン酸塩 1) 作用部位：毛様体の無色素上皮細胞上の β -受容体 2) 作用機序：ウサギ、ネコ及びサルを用いた試験では、チモロールマレイン酸塩は流出機能に影響することなく、房水産生を抑制し眼圧を下降させた ¹⁷⁾ 。フルオロフォトメトリー試験では、チモロールマレイン酸塩による眼圧下降の主な作用機序は房水産生の抑制によるものであるが、房水流出の増加が関与している可能性もある、とされている ²²⁾ 。
(2) 薬効を裏付ける試験成績	トラボプロスト 眼圧下降作用 レーザー照射により眼圧を上昇させたカニクイザルに対し、トラボプロスト 0.001%及び 0.0033%点眼液を 1 日 1 回、9 日ないし 10 日間点眼したところ、いずれの用量群とも測定したほとんどの時点で、ベースラインから有意な眼圧下降が認められた ¹⁸⁾ 。 チモロールマレイン酸塩 ①眼圧下降作用 ウサギにおける 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ている ²⁰⁾ 。 ② β -受容体遮断作用 ラット、イヌ、ネコにおいてイソプロテレノール（イソプレナリン）による心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加はチモロールマレイン酸塩の静注、経口投与により著明に抑制され、その効果はプロプラノロールより 3 倍及び 10 倍強い ²¹⁾ 。
(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

Ⅶ-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

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¹²⁾。

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_{max}に達し（平均C_{max}：15±6pg/mL）、点眼1時間後には定量限界未満となった（半減期45分）²³⁾]。

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

チモロール

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

(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

Ⅶ-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

Ⅶ-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

Ⅶ-4. 吸収

該当資料なし

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

トラボプロスト

該当資料なし

〈参考：ラット 25〉

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

チモロールマレイン酸塩

該当資料なし

〈参考：ラット 5〉

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

トラボプロスト

該当資料なし

〈参考：ラット 26〉

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

チモロールマレイン酸塩

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

トラボプロスト

該当資料なし

〈参考：ラット 27〉

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

チモロールマレイン酸塩

ヒト母乳中へ移行することがある。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

眼組織内移行

〈参考：ウサギ²⁸⁾〉

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

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

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

平均値±SD、n=4

*：房水中及び血漿中濃度は ng/mL、その他の組織濃度は ng/g

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

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

NC：十分なデータがないため算出されなかった。

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

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

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

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

平均値±SD、n=10 (各群5例、両眼)

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

(6) 血漿蛋白結合率

トラボプロスト

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

▼³H-トラボプロスト遊離酸のヒト、サル及びラットの血漿蛋白結合率

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

平均値±SD、n=3

チモロールマレイン酸塩

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

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

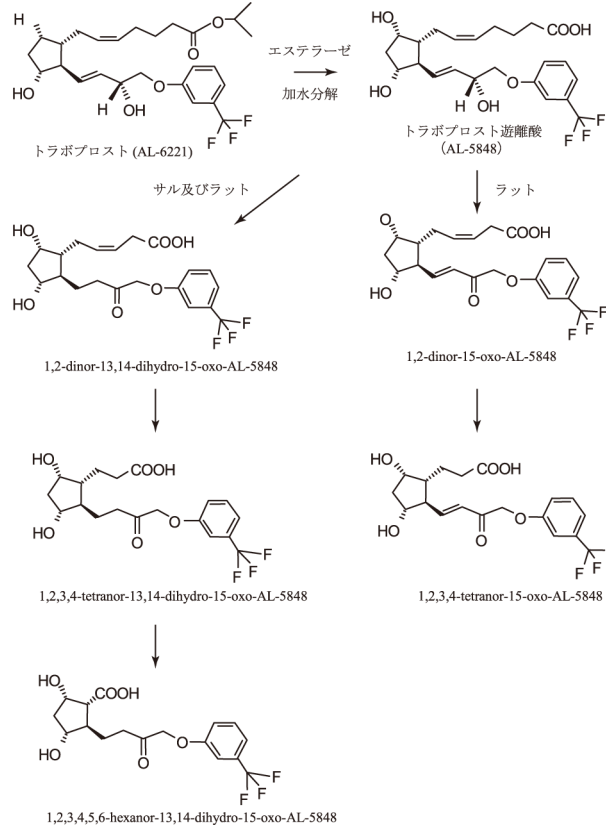
トラボプロスト

該当資料なし

(参考：ラット、サル²⁹⁾)

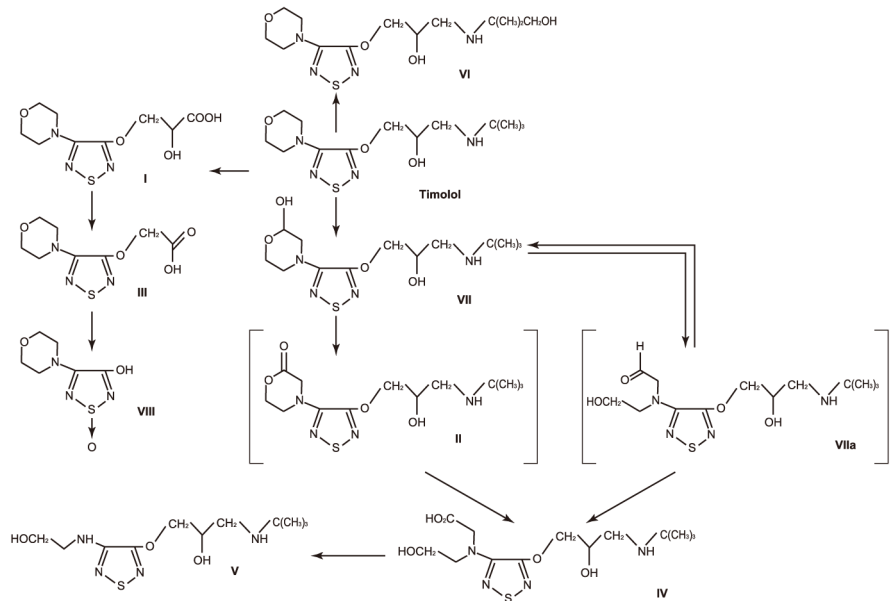
トラボプロストは角膜上皮でエステラーゼにより速やかにトラボプロスト遊離酸に加水分解され、その後は内因性プロスタグランジン F_{2α} と同様の代謝経路に従うと考えられる。

トラボプロストの推定代謝経路



チモロールマレイン酸塩

チモロールマレイン酸塩の一部は肝の CYP2D6 で代謝される³⁰⁾。
チモロールの推定代謝経路を図に示す³¹⁾。



(2) 代謝に関する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	<p>トラボプロスト³²⁾ トラボプロストは CYP450 が関与する代謝を受けず、角膜上皮でエステラーゼにより速やかにトラボプロスト遊離酸に代謝される。</p>
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	<p>チモロールマレイン酸塩³³⁾ CYP2D6</p> <p>該当資料なし</p>
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	<p>トラボプロスト トラボプロストはイソプロピルエステル型のプロドラッグであり、角膜通過の際にエステラーゼにより活性代謝物であるトラボプロスト遊離酸に加水分解される。</p> <p>チモロールマレイン酸塩 該当資料なし (参考：外国人・経口投与時³⁴⁾) 外国人健康被験者に 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 (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)。</p>
VII-7. 排泄	<p>排泄部位及び経路： トラボプロスト 該当資料なし (参考：外国人³⁵⁾) 外国人健康被験者 6 例に対してトラボプロスト 0.004%点眼液 [ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤] を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間点眼投与し、トラボプロスト遊離酸の尿中濃度を測定したところ、ほとんどが定量限界 (10pg/mL) 未満であり、回収率は投与量の 1%未満であった。</p> <p>チモロールマレイン酸塩 該当資料なし (参考：イヌ、ラット³⁶⁾) 胆汁排泄 (尿中、糞中)</p> <p>排泄率： トラボプロスト 該当資料なし (参考：ラット³⁷⁾) 雄性ラットに ³H-トラボプロスト (0.1mg 当量/kg) を単回皮下投与したところ、糞中に最も多く排泄された。24 時間以内に大部分 (95.3±11.9%) の放射能が回収され、全体の排泄率は糞中が 74%、尿中が 35%であった。</p> <p>チモロールマレイン酸塩 該当資料なし (参考：イヌ、ラット³⁶⁾) イヌ及びラットに 14C-チモロールを経口又は静脈投与して排泄試験を実施した結果、イヌでは経口投与後 72 時間以内に投与量の 68%が尿中に、19%が糞中に排泄され、静脈投与後では 68%が尿中に、18%が糞中に排泄された。これらの排泄には胆汁排泄が関与していた。ラットでは経口投与後 58%が尿中に、26%が糞中に排泄され、静脈投与後でも 50%が尿中に 28%が糞中に排泄され、イヌと比べ胆汁排泄の関与が大きいことが示された。</p> <p>排泄速度： 該当資料なし</p>
VII-8. トランスポーターに関する情報	<p>該当資料なし</p>

VII-9. 透析等による除去率	該当資料なし
VII-10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
VII-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

VIII-1. 警告内容とその理由 設定されていない

VIII-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〕

〈解説〉

2.1 薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。本剤の成分（有効成分、添加物）に対し過敏症の既往歴のある患者への投与は避けること。

本剤の成分

有効成分	トラボプロスト、日局チモロールマレイン酸塩
添加剤	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、塩化ポリドロンウム、pH調節剤2成分

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

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

VIII-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。

VIII-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。

VIII-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³⁸⁾。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³⁹⁾、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。

〈解説〉

- 8.1 本剤の成分であるチモロールマレイン酸塩の β -受容体遮断作用により、徐脈等の循環器症状又は喘息発作等の呼吸器症状等があらわれることがある。このような全身的副作用の発現を抑制するため、本剤点眼後に閉瞼して涙嚢部を圧迫し、本剤の全身への移行を抑制することが有効である。
（「VIII-11.適用上の注意 14.1」の項参照）
- 8.2 本剤又はトラボプロストの単剤点眼液の投与により、虹彩や眼瞼の色素沈着（メラニンの増加）による色調変化や、眼周囲の多毛化があらわれることが報告されている³⁸⁾。これらの症状については、長期的な情報は十分に得られていない。特に虹彩色素沈着については不可逆的な症状で、片眼のみ点眼している場合には、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。投与前にこれらの症状について患者に十分説明すること。
また、点眼液が眼瞼皮膚等についた場合は、よくふき取るか、洗顔するよう患者に指導すること³⁹⁾。
（「VIII-11.適用上の注意 14.1」の項参照）
- 8.3 本剤は、緑内障・高眼圧症治療剤という特性上、長期にわたる投与が必要のため、経過観察における注意を喚起するために設定した。
なお、本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液〔ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有製剤〕の臨床試験において、点状角膜炎、角膜炎、角膜びらの副作用が報告されている。
（「VIII-8.（2）その他の副作用」の項参照）
- 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、縮瞳作用が消失するため屈折調整を必要とすることがあるので、縮瞳薬から本剤に変更する際にも同様の注意が必要である。
- 8.5 本剤の点眼後、一過性の霧視が発現することがあるため、本剤を点眼した後は症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転を行う場合には注意するよう指導すること。なお、本剤及びトラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液〔ベンザルコニウム塩化物（BAC）含有製剤〕の臨床試験において霧視が報告されている。
（「VIII-8.（2）その他の副作用」の項参照）

VIII-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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

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

〈解説〉

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

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

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

9.1.4 糖尿病患者にインスリン等を投与し、低血糖状態になった場合には、交感神経系の活動が亢進し、頻脈、発汗等の低血糖症状を呈するが、本剤の成分であるチモロールマレイン酸塩のβ-受容体遮断作用により、そのような症状の発見が遅れることがある。

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

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

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

(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 $10 \mu\text{g/kg/日}$ （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

〈解説〉

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

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

(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²⁷⁾。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〉

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

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

トラボプロスト

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

チモロールマレイン酸塩

ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(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〉

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

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

(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〉

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

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

VIII-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. 相互作用		
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 ジピベプリン塩酸塩	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 -遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β -遮断剤（全身投与） アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール	眼圧下降あるいは β -遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	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

〈解説〉

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

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

11.1.2～11.1.6 本剤及びトラボプロスト 0.004%/チモロール 0.5%配合点眼液 [ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤] の承認時までに実施した臨床試験では報告はないが、チモロールマレイン酸塩単剤点眼液の重大な副作用について、本剤においても注意を喚起するため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類／頻度	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 ^{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、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⁴⁰⁾。

項目別副作用発現頻度一覧及び臨床検査値異常一覧

時 期	承認時迄の 状況*	本剤の特定使 用成績調査	合 計
調査施設数	212	137	346
調査症例数	1170	881	2051
副作用等の発現症例数	340	245	585
副作用等の発現件数	512	414	926
副作用等の発現症例率	29.06%	27.81%	28.52%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例率 (%)		
心臓障害	2 (0.17)	6 (0.68)	8 (0.39)
房室ブロック	-	1 (0.11)	1 (0.05)
徐脈	2 (0.17)	2 (0.23)	4 (0.20)
心筋虚血	-	1 (0.11)	1 (0.05)
動悸	-	2 (0.23)	2 (0.10)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
睫毛重生	1 (0.09)	-	1 (0.05)
眼障害	315 (26.92)	203 (23.04)	518 (25.26)
眼の異常感	7 (0.60)	1 (0.11)	8 (0.39)
眼精疲労	3 (0.26)	-	3 (0.15)
眼瞼色素沈着	11 (0.94)	66 (7.49)	77 (3.75)
眼瞼炎	4 (0.34)	3 (0.34)	7 (0.34)
白内障	-	1 (0.11)	1 (0.05)
結膜出血	2 (0.17)	1 (0.11)	3 (0.15)
アレルギー性結膜炎	3 (0.26)	2 (0.23)	5 (0.24)
角膜びらん	1 (0.09)	8 (0.91)	9 (0.44)
角膜浮腫	-	1 (0.11)	1 (0.05)
眼乾燥	18 (1.54)	9 (1.02)	27 (1.32)
眼瞼湿疹	-	1 (0.11)	1 (0.05)
眼瞼紅斑	3 (0.26)	-	3 (0.15)
眼脂	-	4 (0.45)	4 (0.20)
眼刺激	50 (4.27)	2 (0.23)	52 (2.54)
眼痛	28 (2.39)	2 (0.23)	30 (1.46)
眼部腫脹	3 (0.26)	-	3 (0.15)
眼瞼浮腫	1 (0.09)	-	1 (0.05)
緑内障	-	2 (0.23)	2 (0.10)
虹彩炎	1 (0.09)	2 (0.23)	3 (0.15)
角膜炎	4 (0.34)	5 (0.57)	9 (0.44)
涙液分泌低下	-	1 (0.11)	1 (0.05)
流涙増加	3 (0.26)	1 (0.11)	4 (0.20)
瞼板腺炎	1 (0.09)	-	1 (0.05)
眼充血	125 (10.68)	39 (4.43)	164 (8.00)
羞明	12 (1.03)	-	12 (0.59)
後囊部混濁	-	2 (0.23)	2 (0.10)
点状角膜炎	17 (1.45)	45 (5.11)	62 (3.02)
網膜静脈血栓症	-	1 (0.11)	1 (0.05)
睫毛乱生	1 (0.09)	2 (0.23)	3 (0.15)
ぶどう膜炎	-	1 (0.11)	1 (0.05)
霧視	16 (1.37)	3 (0.34)	19 (0.93)
視力低下	2 (0.17)	1 (0.11)	3 (0.15)
視力障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
眼球乾燥症	1 (0.09)	-	1 (0.05)
睫毛の成長	12 (1.03)	6 (0.68)	18 (0.88)
虹彩色素過剰	-	37 (4.20)	37 (1.80)
眼の異物感	25 (2.14)	1 (0.11)	26 (1.27)
結膜充血	26 (2.22)	32 (3.63)	58 (2.83)
眼瞼そう痒症	2 (0.17)	-	2 (0.10)

副作用等の種類	承認時迄の 状況*	本剤の特定使 用成績調査	合 計
前房のフレア	5 (0.43)	-	5 (0.24)
眼そう痒症	50 (4.27)	3 (0.34)	53 (2.58)
眼部不快感	7 (0.60)	-	7 (0.34)
前房内細胞	4 (0.34)	-	4 (0.20)
前房の炎症	1 (0.09)	-	1 (0.05)
睫毛剛毛化	-	1 (0.11)	1 (0.05)
眼瞼痛	1 (0.09)	-	1 (0.05)
眼瞼障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
角膜障害	-	7 (0.79)	7 (0.34)
眼の隈	-	1 (0.11)	1 (0.05)
潰瘍性角膜炎	-	1 (0.11)	1 (0.05)
眼瞼溝深化	-	11 (1.25)	11 (0.54)
胃腸障害	-	1 (0.11)	1 (0.05)
下痢	-	1 (0.11)	1 (0.05)
一般・全身障害および投与部位の 状態	1 (0.09)	1 (0.11)	2 (0.10)
不快感	1 (0.09)	-	1 (0.05)
倦怠感	-	1 (0.11)	1 (0.05)
免疫系障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
季節性アレルギー	1 (0.09)	-	1 (0.05)
感染症および寄生虫症	2 (0.17)	6 (0.68)	8 (0.39)
口角口唇炎	-	1 (0.11)	1 (0.05)
気管支炎	-	1 (0.11)	1 (0.05)
結膜炎	2 (0.17)	4 (0.45)	6 (0.29)
臨床検査	12 (1.03)	5 (0.57)	17 (0.83)
アラニミアミトランスフェラーゼ ^b 増加	1 (0.09)	-	1 (0.05)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ ^b 増加	1 (0.09)	-	1 (0.05)
拡張期血圧低下	2 (0.17)	-	2 (0.10)
拡張期血圧上昇	1 (0.09)	-	1 (0.05)
血圧上昇	1 (0.09)	-	1 (0.05)
グリコヘモグロビン増加	-	1 (0.11)	1 (0.05)
心拍数減少	1 (0.09)	1 (0.11)	2 (0.10)
心拍数不整	1 (0.09)	-	1 (0.05)
眼圧上昇	-	3 (0.34)	3 (0.15)
角膜生体染色陽性	5 (0.43)	-	5 (0.24)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.09)	1 (0.11)	2 (0.10)
筋肉痛	-	1 (0.11)	1 (0.05)
四肢痛	1 (0.09)	-	1 (0.05)
良性、悪性および詳細不明の新生 物（嚢胞およびポリープを含む）	-	1 (0.11)	1 (0.05)
リンパ腫	-	1 (0.11)	1 (0.05)
神経系障害	9 (0.77)	1 (0.11)	10 (0.49)
浮動性めまい	3 (0.26)	-	3 (0.15)
頭痛	6 (0.51)	-	6 (0.29)
視野欠損	-	1 (0.11)	1 (0.05)
精神障害	2 (0.17)	1 (0.11)	3 (0.15)
不眠症	1 (0.09)	1 (0.11)	2 (0.10)
神経過敏	1 (0.09)	-	1 (0.05)
腎および尿路障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
着色尿	1 (0.09)	-	1 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (0.51)	4 (0.45)	10 (0.49)
喘息	-	1 (0.11)	1 (0.05)
気管支痙攣	2 (0.17)	-	2 (0.10)
咳嗽	2 (0.17)	-	2 (0.10)
発声障害	1 (0.09)	-	1 (0.05)
呼吸困難	2 (0.17)	2 (0.23)	4 (0.20)

副作用等の種類	承認時迄の状況*	本剤の特定使用成績調査	合計
咽喉刺激感	1 (0.09)	-	1 (0.05)
上気道の炎症	-	1 (0.11)	1 (0.05)
皮膚および皮下組織障害	18 (1.54)	78 (8.85)	96 (4.68)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.17)	-	2 (0.10)
接触性皮膚炎	2 (0.17)	-	2 (0.10)
多毛症	8 (0.68)	78 (8.85)	86 (4.19)
皮膚色素過剰	5 (0.43)	-	5 (0.24)
蕁麻疹	1 (0.09)	-	1 (0.05)
血管障害	1 (0.09)	3 (0.34)	4 (0.20)
高血圧	1 (0.09)	3 (0.34)	4 (0.20)

* 承認時まで実施された、以下の臨床試験の集計

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

▼承認時迄の副作用発現状況

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

▼眼局所の副作用一覧（承認時迄）

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

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

▼眼局所以外の副作用一覧（承認時迄）*

副作用の種類	発現件数(%)					
	本剤 (ベンザルコニウム塩化物非含有製剤)			トラボプロスト0.004%/チモロール0.5%配合点眼液 (ベンザルコニウム塩化物含有製剤)		
	日本人	外国人	合計	日本人	外国人	合計
精神神経系	頭痛			1(0.4)	5(0.7)	6(0.6)
	浮動性めまい			1(0.4)	2(0.3)	3(0.3)
	不眠症			1(0.4)		1(0.1)
	神経過敏				1(0.1)	1(0.1)

循環器	高血圧					1(0.1)	1(0.1)
	血圧上昇					1(0.1)	1(0.1)
	拡張期血圧上昇					1(0.1)	1(0.1)
	拡張期血圧低下				1(0.4)	1(0.1)	2(0.2)
	徐脈		1(0.7)	1(0.5)	1(0.4)		1(0.1)
	心拍数減少					1(0.1)	1(0.1)
	心拍数不整					1(0.1)	1(0.1)
呼吸器	咳嗽					2(0.3)	2(0.2)
	呼吸困難					2(0.3)	2(0.2)
	気管支痙攣					2(0.3)	2(0.2)
	咽喉刺激感					1(0.1)	1(0.1)
	発声障害				1(0.4)		1(0.1)
その他	アレルギー性皮膚炎					2(0.3)	2(0.2)
	接触性皮膚炎				1(0.4)	1(0.1)	2(0.2)
	季節性アレルギー					1(0.1)	1(0.1)
	蕁麻疹					1(0.1)	1(0.1)
	四肢痛					1(0.1)	1(0.1)
	着色尿					1(0.1)	1(0.1)
	圧迫感				1(0.4)		1(0.1)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1(0.1)	1(0.1)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					1(0.1)	1(0.1)

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

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない
「V-4.用法及び用量に関連する注意」の項参照

VIII-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囊内に点眼し、1～5 分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・ 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]

〈解説〉

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

VIII-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

IX-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

トラボプロスト

トラボプロストは、中枢神経系、腎機能及び呼吸器系に影響を与えなかった。

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

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

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

チモロールマレイン酸塩

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

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

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

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

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

(3) その他の薬理試験

トラボプロスト⁴¹⁾

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

チモロールマレイン酸塩

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

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

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

(2) 反復投与毒性試験

ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 非含有製剤の反復点眼投与試験

溶媒、BAC 非含有製剤又は BAC 含有製剤を 1回1滴、1日3回ウサギの両眼に 3ヵ月投与し、BAC 非含有製剤の安全性を評価した。その結果、BAC 非含

有製剤は、BAC 含有製剤と同様な眼刺激性又は全身性の所見を示し、BAC 非含有製剤の安全性は BAC 含有製剤と同等と判断された⁴³⁾。

ベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤の反復点眼投与試験⁴³⁾

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

下線部は無毒性量を示す。

*：括弧内は 1 日当たりの投与量を算出する際に使った概算の平均体重を表す。

(3) 遺伝毒性試験

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

(4) がん原性試験

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

(5) 生殖発生毒性試験

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

〈参考〉

トラボプロスト

試験	動物種・数	投与経路・投与方法	期間	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)	所見
初期胚発生に関する試験	ラット 雌雄： 各群26	皮下 1日1回	雄：同居 28日前～71日間 雌：同居 14日前～妊娠 7日	1,3,10	親雌：3 親雄： 10 胚：3	10µg/kg/日の雌で黄体数、着床数の低下
胎・胎児発生に関する試験	マウス 各群30	皮下 1日1回	妊娠6日～16日	0.1,0.3,1	親雌： 0.3 胎児： 0.3	1µg/kg/日で1例が死亡、同腹全児の死亡、吸収胚を有する母体数、早産及び流産を示す母体数が増加し、生存胎児数が低下

	ラット 各群26	静脈 1日1回	妊娠6日～17 日	1,3,10	胚・胎 児：3	10µg/kg/日で、 着床後死亡の増 加と生存胎児数 の減少、2例（別 腹）の胎児の頭 部の形態・軟部 異常（水頭症及 びそれによるド ーム状頭部）、 胸骨分節癒合等 の骨格異常、胸 骨の化骨化変異 の上昇
母 体 機 能 に 関 す る 試 験	出 産 前 及 び 出 産 後 の 発 声 並 び に	皮下	妊娠6日～授 乳20日	0.12,0.36,0.72	親雌： 0.1 授乳中 出生 児：0.1 離乳後 出生 児： 0.36	0.12µg/kg/日以 上で妊娠期間の 短縮、分娩率の 減少、生存胎児 数の減少、授乳 中の出生児体重 の低下、出生児 の発育、分化の 遅延
		ラット 各群26	妊娠7 日～授 乳21日	妊娠7日 ～授乳21日		

チモロールマレイン酸塩

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

マウス、ラット及びウサギにおける催奇形性試験では、50mg/kg/日まで催奇形性の所見は認められなかった。この投与量において、ラットにおける胎児骨化遅延がみられたが、出生児の生後発育には影響を及ぼさなかった。

1000mg/kg/日では、マウスにおいて母体毒性を示し、胚吸収率が増加した。しかし、ウサギにおいて、90mg/kg/日で胚吸収率の増加がみられたが、明らかな母体毒性は示さなかった。

(6) 局所刺激性試験

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

(7) その他の特殊毒性

皮膚感作性試験：

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

〈参考〉

トラボプロスト

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

チモロールマレイン酸塩

遅延型接触感作性について、モルモットを用いて Maximization 法により評価したところ、遅延型皮膚感作性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	1) 製剤：デュオトラバ®配合点眼液 処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること 2) 有効成分：トラボプロスト 劇薬 チモロールマレイン酸塩 劇薬										
X-2. 有効期間	2年										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-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。										
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り										
X-6. 同一成分・同効薬	1) 同一成分薬：なし 2) 同効薬：プロスタグランジン製剤 ラタノプロスト、タフルプロスト、ビマトプロスト等 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										
X-7. 国際誕生年月日	2005年7月（オーストラリア）										
X-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	製造販売承認年月日：2010年4月16日 承認番号：22200AMX00296000 薬価基準収載年月日：2010年6月11日 販売開始年月日：2010年6月11日										
X-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										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知：平成29年12月21日（厚生労働省発薬生1221第1号）承認事項に変更なし										
X-11. 再審査期間	6年（2010年4月16日～2016年4月15日）										
X-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。										
X-13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省薬価基準収載医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品コード（YJコード）</th> <th style="width: 20%;">HOT（13桁）番号</th> <th style="width: 20%;">レセプト電算処理コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>デュオトラバ®配合点眼液</td> <td>1319820Q1022</td> <td>1319820Q1022</td> <td>1198508020101</td> <td>621985001</td> </tr> </tbody> </table>	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（13桁）番号	レセプト電算処理コード	デュオトラバ®配合点眼液	1319820Q1022	1319820Q1022	1198508020101	621985001
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（13桁）番号	レセプト電算処理コード							
デュオトラバ®配合点眼液	1319820Q1022	1319820Q1022	1198508020101	621985001							
X-14. 保険給付上の注意	該当しない										

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1)Tripathi, BJ. et al. : Lens. Eye. Toxic. Res. 1992; 9(3-4) : 361-375 (PMID : 1301792) | [20190088] |
| 2)中村雅胤, 他 : 日コレ誌. 1993; 35(3): 238-241 | [20190089] |
| 3)De Saint Jean, M. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999; 40(3): 619-630 (PMID : 10067965) | [20190090] |
| 4)Woods, PB. et al.: J. Pharm. Pharmacol. 1981 33(3): 172-173, (PMID :) | [20190076] |
| 5)Tocco, DJ., et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1980 ; 2(2): 133-143 (PMID :) | [20190077] |
| 6)社内資料: ベンザルコニウム塩化物非含有製剤の保存効力試験 | [20170278] |
| 7)社内資料: トラボプロスト点眼液 0.0015%の点眼回数による臨床効果 | [20170279] |
| 8)Nagasubramanian, S. et al. : Ophthalmol. 1993; 100(9): 1305-1311 (PMID : 8371916) | [20160976] |
| 9)社内資料: 日本人患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照 (トラボプロスト単剤) 比較試験 (2010年4月16日承認、CTD2.7.6.3) | [20170280] |
| 10)社内資料: 日本人患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (2010年4月16日承認、CTD2.7.6.4) | [20170281] |
| 11)Kitazawa, Y. et al. : Eye. 2011; 25(9) : 1161-1169 (PMID : 21701528) | [20190091] |
| 12)社内資料: 日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験 | [20170282] |
| 13)社内資料: トラボプロスト 0.004% / チモロール 0.5%配合点眼液に関する外国人健康被験者を対象とした PK 試験 | [20170283] |
| 14)Griffin, BW. et al. : J Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 281(2): 845-854 (PMID : 9152393) | [20160981] |
| 15)Hellberg MR, et al.: J Ocul Pharmacol Ther. 2001; 17(5): 421-432 (PMID : 11765147) | [20160982] |
| 16)Sharif, NA. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2001 ; 432(2-3): 211-213, (PMID : 11740958) | [20160983] |
| 17)Hoskins Jr, HD. et al. : Adrenergic Antagonists. In: Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. Sixth Edition.: The C.V. Mosby Co; 1989; Chapter 25: 453-469 | [20190083] |
| 18)社内資料: 高眼圧サルにおける眼圧下降作用 (2010年4月16日承認、CTD2.4.2.1.1) | [20170284] |
| 19)Toris, CB. et al. : J. Glaucoma. 2005; 14(1): 70-73 (PMID : 15650608) | [20160984] |
| 20)Vareilles, P. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1977 ; 16(11): 987-996 (PMID : 21145) | [20160985] |
| 21)Hall. RA. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. 1975 ; 213(2): 251-263 (PMID : 238479) | [20160986] |
| 22)Miichi, H. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1983 ; 24(9): 1269-1275 (PMID : 6885311) | [20160987] |
| 23)社内資料:日本人健康被験者を対象とした臨床薬物動態試験 (2010年4月16日承認、CTD2.7.6.1) | [20170285] |
| 24)社内資料: トラボプロスト遊離酸の血漿蛋白結合率 (ヒト、サル、ラット) | [20170286] |
| 25)社内資料: ラットにおける ³ H-トラボプロストを単回皮下投与後の組織中放射能濃度 | [20170287] |

- 26)社内資料: ラットにおけるトラボプロストの胎盤通過試験 [20170288]
- 27)社内資料: 授乳ラットにおける乳汁への移行 (2010年4月16日承認、CTD2.4.3.1.3) [20170289]
- 28)社内資料: ウサギ眼組織分布 [20170290]
- 29)社内資料: トラボプロストの推定代謝経路 (ラット、サル) [20170291]
- 30)Edeki, TI. et al. : JAMA. 1995; 274(20): 1611-1613 (PMID : 7474246) [20190078]
- 31)Tocco, DJ. et al. : Drug. Metab. Disp. 1980; 8(4): 236-240 (PMID : 6105057) , [20190079]
- 32)社内資料: トラボプロストのチトクロームP450関与の代謝及び相互作用 [20170292]
- 33)Volotinen, M. et al. : Drug. Metab. Disp. 2007; 35(7): 1135-1141, (PMID : 17431033) [20160995]
- 34)Wasson, BK. et al. : J Med. Chem. 1980; 23(11) : 1178-1184 (PMID : 6109024) [20190080]
- 35)社内資料: トラボプロストの外国人を対象とした腎機能要因を検討した薬物動態試験 [20170293]
- 36)Tocco, DJ. et al. : Drug. Metab. Disp. , 1975; 3(5): 361-370 (PMID : 241617) [20190081]
- 37)社内資料: ラットにおける³H-トラボプロスト単回皮下投与後の尿・糞中排泄 [20170294]
- 38)Stjernschantz. JW. et al. : Surv. Ophthalmol. 2002; 47(Suppl 1): S162-S175 (PMID : 12204714) [20160977]
- 39)出光俊郎, 他: 臨床皮膚科. 2002; 56(5 増版): 158 -160 [20160978]
- 40)Maruyama, K. et al. : J. Glaucoma. 2014 23(3): 160-163 (PMID : 22922663) , [20160886]
- 41)Woodward, DF. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther.2003; 305(2) : 772-785 (PMID : 12606640) [20190092]
- 42)社内資料: ウサギ単回投与毒性試験 [20170296]
- 43)社内資料: 反復投与毒性試験 (ウサギ、サル) [20170297]
- 44)社内資料: 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 (2010年4月16日承認、CTD2.5.4.1) [20170298]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2021年5月現在、デュオトラバ®配合点眼液は英国、カナダ、スイス等世界120カ国以上の国と地域で承認されている。

なお、本邦におけるデュオトラバ®配合点眼液の効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

6. 用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

イギリスでの承認状況（2020年10月現在）

販売名	DuoTrav
剤形・規格	Each mL of solution contains 40 micrograms of travoprost and 5 mg of timolol (as timolol maleate).
販売企業名	Novartis
承認年月	2006年4月
効能又は効果	4.1 Therapeutic indications DuoTrav is indicated in adults for the decrease of intra-ocular pressure (IOP) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who are insufficiently responsive to topical beta blockers or prostaglandin analogues (see section 5.1).
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> <i>Use in adults, including the elderly</i> The dose is one drop of DuoTrav in the conjunctival sac of the affected eye(s) once daily, in the morning or evening. It should be administered at the same time each day. If a dose is missed, treatment should be continued with the next dose as planned. The dose should not exceed one drop in the affected eye(s) daily. <u>Special populations</u> <i>Hepatic and renal impairment</i> No studies have been conducted with DuoTrav or with timolol 5 mg/mL eye drops in patients with hepatic or renal impairment. Travoprost has been studied in patients with mild to severe hepatic impairment and in patients with mild to severe renal impairment (creatinine clearance as low as 14 mL/min). No dose adjustment was necessary in these patients. Patients with hepatic or renal impairment are unlikely to require dose adjustment with DuoTrav (see section 5.2). <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of DuoTrav in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.

	<p><u>Method of administration</u></p> <p>For ocular use.</p> <p>The patient should remove the protective overwrap immediately prior to initial use. To prevent contamination of the dropper tip and solution, care must be taken not to touch the eyelids, surrounding areas or other surfaces with the dropper tip of the bottle.</p> <p>When nasolacrimal occlusion is used or the eyelids are closed for 2 minutes, systemic absorption is reduced. This may result in a decrease in systemic side effects and an increase in local activity (see section 4.4).</p> <p>If more than one topical ophthalmic medicinal product is being used, the medicinal products must be administered at least 5 minutes apart (see section 4.5).</p> <p>When substituting another ophthalmic antiglaucoma medicinal product with DuoTrav, the other medicinal product should be discontinued and DuoTrav should be started the following day.</p> <p>Patients must be instructed to remove soft contact lenses prior to application of DuoTrav and wait 15 minutes after instillation of the dose before reinsertion (see section 4.4).</p>
--	--

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

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 $10 \mu\text{g/kg/日}$ （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

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²⁷⁾。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。

出典	記載内容
<p>欧州の添付文書 (2020年10月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential/contraception</u> DuoTrav must not be used in women of child-bearing age/potential unless adequate contraceptive measures are in place (see section 5.3). <u>Pregnancy</u> Travoprost has harmful pharmacological effects on pregnancy and/or the foetus/newborn child. There are no or limited amount of data from the use of DuoTrav or the individual components in pregnant women. Timolol should not be used during pregnancy unless clearly necessary. Epidemiological studies have not revealed malformative effects but show a risk for intrauterine growth retardation when beta blockers are administered by the oral route. In addition, signs and symptoms of beta blockade (e.g. bradycardia, hypotension, respiratory distress and hypoglycaemia) have been observed in the neonate when beta blockers have been administered until delivery. If DuoTrav is administered until delivery, the neonate should be carefully monitored during the first days of life. DuoTrav should not be used during pregnancy unless clearly necessary. For information on how to reduce systemic absorption, see section 4.2. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether travoprost from eye drops is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of travoprost and metabolites in breast milk. Timolol is excreted in breast milk and has the potential to cause serious adverse reactions in the breast-fed infant. However, at therapeutic doses of timolol in eye drops it is not likely that sufficient amounts would be present in breast milk to produce clinical symptoms of beta blockade in the infant. For information on how to reduce systemic absorption, see section 4.2. The use of DuoTrav by breast-feeding women is not recommended. <u>Fertility</u> There are no data on the effects of DuoTrav on human fertility. Animal studies showed no effect of travoprost on fertility at doses up to 75 times the maximum recommended human ocular dose, whereas no relevant effect of timolol was noted at this dose level</p>

	分類
<p>オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)</p>	<p>C (2020年10月)</p>

<参考>オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州 共通の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2020年10月)	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of DuoTrav in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.

XIII. 備考

XⅢ-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
情報その他の関連資
料

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経
管投与チューブの通
過性

該当しない

XⅢ-2. その他の関連資料

該当資料なし

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1