

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

緑内障・高眼圧症治療剤

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)

タプコム® 配合点眼液

TAPCOM® combination ophthalmic solution

タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液

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・発売年月日	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
開発・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 http://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2021年2月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

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、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領 2008 が策定された。

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

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

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

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF記載要領 2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名 -----3
2. 一般名 ----- 3
3. 構造式又は示性式 -----3
4. 分子式及び分子量 -----3
5. 化学名(命名法) -----4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 -----4
7. CAS 登録番号 -----4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 -----5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 -----6
3. 有効成分の確認試験法 -----6
4. 有効成分の定量法 -----6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 -----7
2. 製剤の組成 -----7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 -----7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----7
5. 製剤の各種条件下における安定性 -----8
6. 溶解後の安定性 -----8
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) -----8
8. 溶出性 -----8
9. 生物学的試験法 -----8
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----8
11. 製剤中の有効成分の定量法 -----8
12. 力価 -----8
13. 混入する可能性のある夾雑物 -----9
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----9
15. 刺激性 -----9
16. その他 -----9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ----- 10
2. 用法及び用量 ----- 10
3. 臨床成績 ----- 11

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 ----- 20
2. 薬理作用 ----- 20

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 23
2. 薬物速度論的パラメータ ----- 24
3. 吸収 ----- 24
4. 分布 ----- 25
5. 代謝 ----- 26
6. 排泄 ----- 29
7. トランスポーターに関する情報 ----- 30
8. 透析等による除去率 ----- 30

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 ----- 31
2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) ----- 31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 31
5. 慎重投与内容とその理由 ----- 32
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 33
7. 相互作用 ----- 35
8. 副作用 ----- 36
9. 高齢者への投与 ----- 39
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 39
11. 小児等への投与 ----- 40
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 40
13. 過量投与 ----- 40
14. 適用上の注意 ----- 40
15. その他の注意 ----- 41
16. その他 ----- 41

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ----- 42
2. 毒性試験 ----- 42

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分-----	46
2.有効期間又は使用期限-----	46
3.貯法・保存条件-----	46
4.薬剤取扱い上の注意点-----	46
5.承認条件等-----	46
6.包装-----	46
7.容器の材質-----	46
8.同一成分・同効薬-----	46
9.国際誕生年月日-----	46
10.製造販売承認年月日及び承認番号-----	46
11.薬価基準収載年月日-----	47
12.効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容-----	47
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	47
14.再審査期間-----	47
15.投薬期間制限医薬品に関する情報-----	47
16.各種コード-----	47
17.保険給付上の注意-----	47

X I . 文献

1.引用文献-----	48
2.その他の参考文献-----	48

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況-----	49
2.海外における臨床支援情報-----	49

X III . 備考

1.その他の関連資料-----	50
-----------------	----

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の低下につながるものが懸念されてきた。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(タプロス点眼液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・製剤学的特性

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-3-(5)-2)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-3-(2)-1、V-3-(5)-2)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-4-(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、うっ血心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害、全身性エリテマトーデス(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)

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)

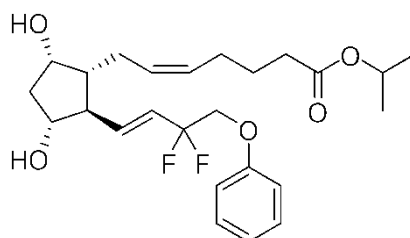
(3) ステム

プロスタグランジン: -prost

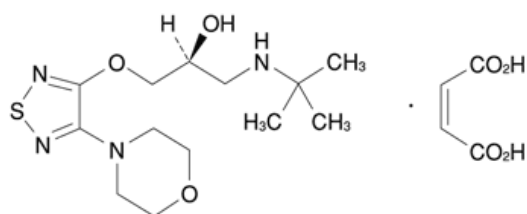
β遮断剤: -olol

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: C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

分子量: 432.49

5. 化学名(命名法)

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

タプコム配合点眼液: DE-111

7. CAS登録番号

タフルプロスト: 209860-87-7

チモロールマレイン酸塩: 26921-17-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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: なし

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

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 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	変化なし
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	変化なし
苛酷 試験	温度	80℃/75%RH	7 日	大気雰囲気下	分解物生成、 含量低下
			14 日	窒素置換下	変化なし
	光	25℃、 1000 μ W/cm ²	42 時間 (420W \cdot h/m ²)	大気雰囲気下	分解物生成
				窒素置換下	変化なし
溶液 状態	酸 ^{a)}	60℃	5 時間	—	タフルプロストカルボン酸体 生成、含量低下
	塩基 ^{b)}	25℃	5 時間	—	タフルプロストカルボン酸体 生成、含量低下

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)

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	変化なし
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	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

タフルプロスト

(1) 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。

(2) 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

4. 有効成分の定量法

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) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形:水性点眼剤

規格:1mL中にタフルプロスト 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)を含有する。

性状:無色澄明の液である。

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 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

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH:6.7~7.2

浸透圧比:1.0~1.1

(6) 無菌の有無

無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1mL中にタフルプロスト 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)を含有する。

(2) 添加物

添加物としてポリソルベート 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 調節剤を含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における
安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/40%RH	36ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※1}
加速試験	40℃/25%RH	6ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※1}
苛酷試験 (光)	25℃	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}
苛酷試験 (温度)	50℃	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}

充填量:2.5mL(5mL用プラスチック容器)

*: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、類縁物質

※2 測定項目:性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、含量、類縁物質

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

—

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の
確認試験法

タフルプロスト

液体クロマトグラフィー 吸収スペクトル法

試料溶液の主ピークは標準溶液のタフルプロストのピークと保持時間が一致し、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

チモロール

紫外可視吸光度測定法

波長 293～297nm に吸収の極大を示す。

11. 製剤中の有効成分の定量法

タフルプロスト、チモロール

液体クロマトグラフィー

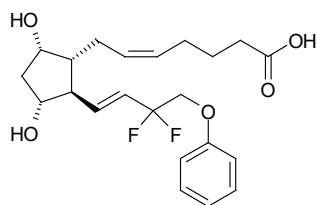
12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

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

14. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

IX-2-(2) 反復投与毒性試験 の項参照

16. その他

本剤は 5mL 用点眼容器に 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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

原則として、単剤での治療を優先すること。

<解説>

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の方針としては、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。

2. 用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、1日1回を超えて投与しないこと。

<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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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 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 0.0015%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	POAG、OH 日本人 488例	有効性 (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) 臨床効果

1. 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者487例を対象とした無作為化盲検比較試験(対照薬:0.0015%タフルプロスト点眼液1日1回[以下、タフルプロスト群]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[以下、併用群])において、導入期に0.0015%タフルプロスト点眼液を4週間1日1回点眼後、治療期(二重盲検期)に本剤(1日1回)あるいは各対照薬を4週間点眼したとき、本剤のタフルプロスト群に対する優越性($p < 0.001$)が示された(ベースラインを共変量とした共分散分析)。また併用群に劣らない眼圧下降作用が示された(表1、図1)。⁵⁾

5) 桑山泰明他:あたらしい眼科30,1185(2013)

表1 治療期終了時(4週又は中止時)における平均日中眼圧値の比較(mmHg)

	本剤群 (n=161)	タフルプロスト群 (n=163)	併用群 (n=163)
ベースライン(治療期 開始時) の平均日中眼圧値	19.6±2.0	19.2±2.1	19.3±2.2
治療期終了時 (4週後又は中止時) の平均日中眼圧値	17.0±2.4	18.3±2.8	17.1±2.5
眼圧変化量	-2.6±1.8	-0.9±1.7	-2.2±1.8
本剤群との差 [95%信頼区間]	—	-1.7 [-2.1~-1.3]	-0.3 [-0.7~0.1]

(平均値±標準偏差)

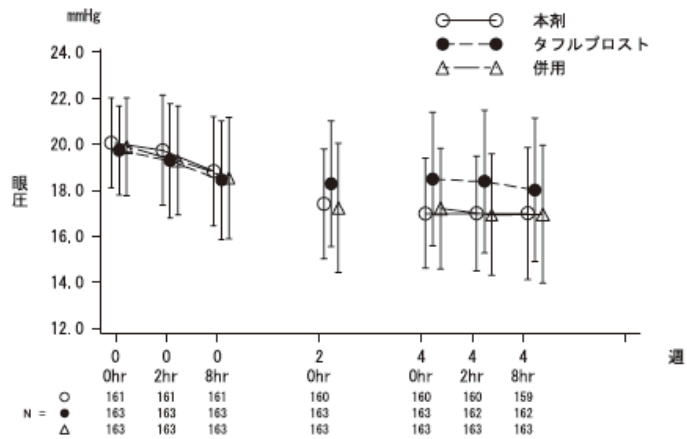


図1 眼圧の推移(平均値±標準偏差)

2. 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者166例を対象とした無作為化盲検比較試験(対照薬:0.5%チモロール点眼液1日2回 [以下、チモロール群])において、導入期に0.5%チモロール点眼液を4週間1日2回点眼後、治療期(二重盲検期)に本剤(1日1回)あるいは対照薬を4週間点眼したとき、本剤のチモロール群に対する優越性($p < 0.001$)が示された(ベースラインを共変量とした共分散分析)(表2、図2)。⁶⁾

6) 桑山泰明他:あたらしい眼科. 30,1773(2013)

表2 治療期終了時(4週又は中止時)における平均日中眼圧値の比較(mmHg)

	本剤群 (n=82)	チモロール群 (n=84)
ベースライン(治療期開始時)の平均日中眼圧値	20.8±2.1	20.7±2.1
治療期終了時(4週後又は中止時)の平均日中眼圧値	17.5±2.7	19.0±3.3
眼圧変化量	-3.2±2.1	-1.7±2.1
本剤群との差 [95%信頼区間]	—	-1.5 [-2.2~-0.9]

(平均値±標準偏差)

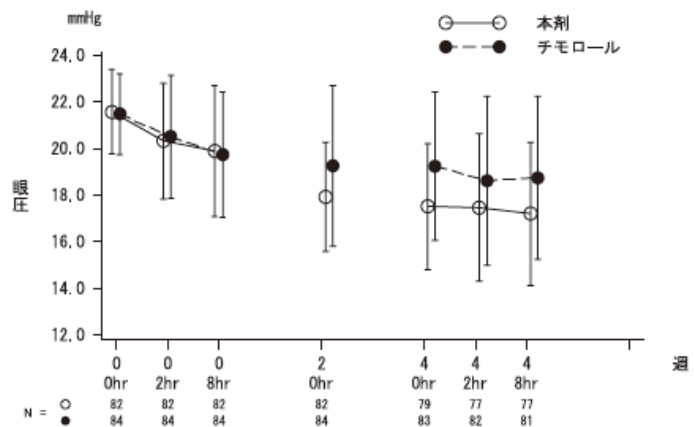


図2 眼圧の推移(平均値±標準偏差)

3. 正常眼圧緑内障を含む開放隅角緑内障又は高眼圧症患者136例を対象とした長期点眼試験において、導入期に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回の併用の3群をそれぞれ4週間点眼後、治療期に本剤を52週間1日1回点眼した。0.0015%タフルプロスト点眼液1日1回及び0.5%チモロール点眼液1日2回からの本剤への切り替えでは、治療期のすべての測定時点において、治療期開始時(0週)と比較して有意な眼圧下降を示した(P<0.001)。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回の併用から本剤への切り替えでは、治療期開始時(0週)と比較して眼圧値に有意な変動はなく、52週まで安定した眼圧推移を示した(図3)。⁷⁾

7) 桑山泰明他:あたらしい眼科. 32,133(2015)

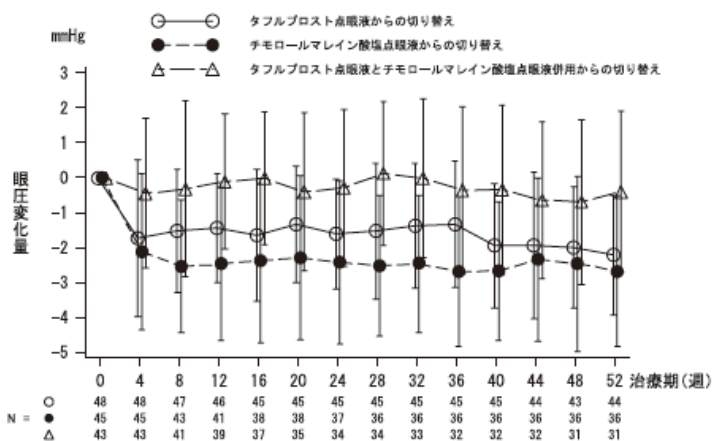


図3 治療期開始時(0週)からの眼圧変化量(平均値±標準偏差)

(3) 臨床薬理試験

第 I 相臨床薬理試験⁸⁾

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。

8) 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 -, 社内資料

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

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⁵⁾

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。

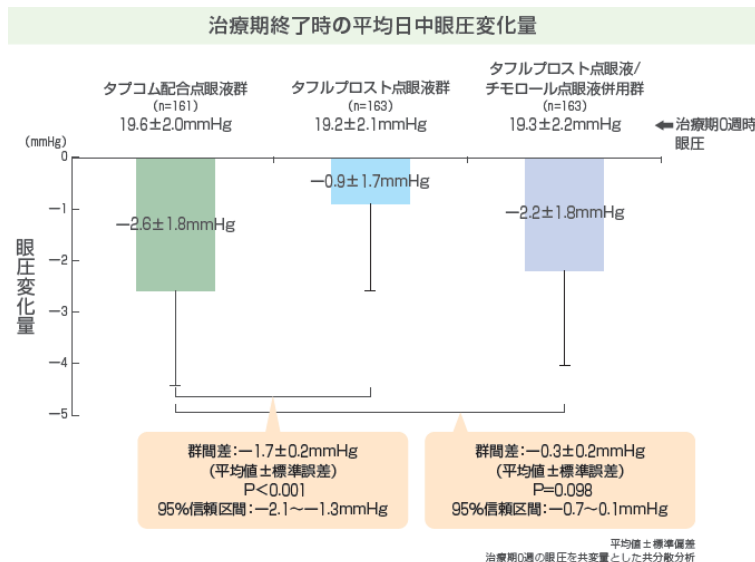
その結果、眼圧下降効果を指標とした本剤の0.0015%タフルプロスト点眼液(1日1回)に対する優越性、0.0015%タフルプロスト点眼液(1日1回)と0.5%チモロール点眼液(1日2回)の併用に対する非劣性が検証された。

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(タブコム配合点眼液)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 \pm 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 $-0.7 \sim 0.1$ 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。

5) 桑山泰明他:あたらしい眼科30,1185(2013)

チモロール点眼液を対照とした第Ⅲ相比較試験⁶⁾

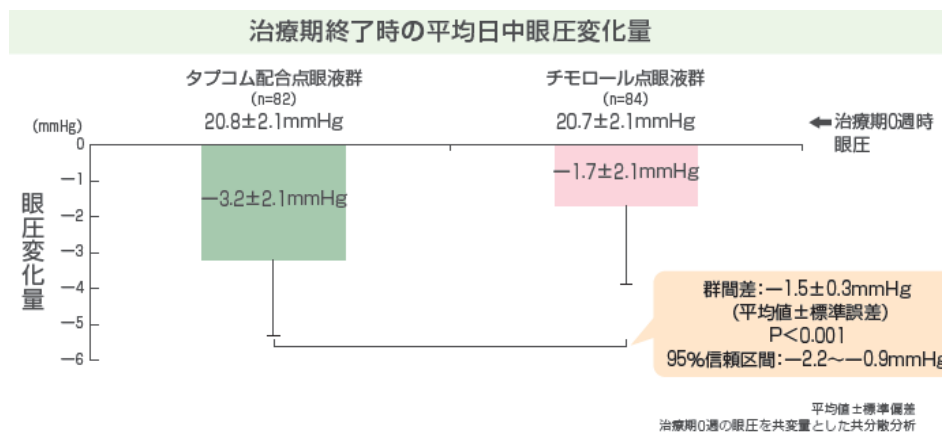
原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(166例)を対象に、本剤(1日1回)、あるいは0.5%チモロール点眼液(1日2回)を1回1滴、4週間両眼点眼した。その結果、眼圧下降効果を指標とした本剤の0.5%チモロール点眼液(1日2回)に対する優越性が検証された。

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。チモロール点眼液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。

6) 桑山泰明他: あたらしい眼科. 30,1773(2013)

3) 安全性試験

第Ⅲ相長期試験(オープンラベル試験)⁷⁾

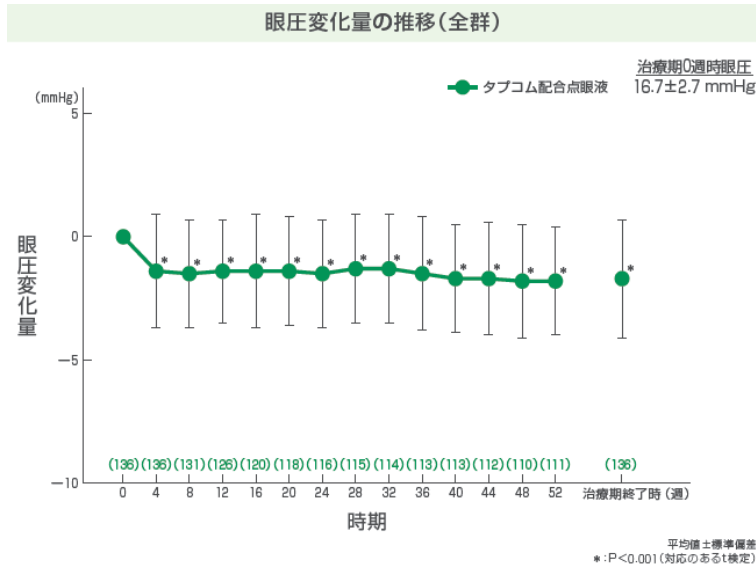
原発開放隅角緑内障(広義)、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症患者(136例)を対象に、本剤を1回1滴、1日1回52週間点眼した結果、本剤の長期点眼時における安全性及び安定した眼圧下降効果が確認された。

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)

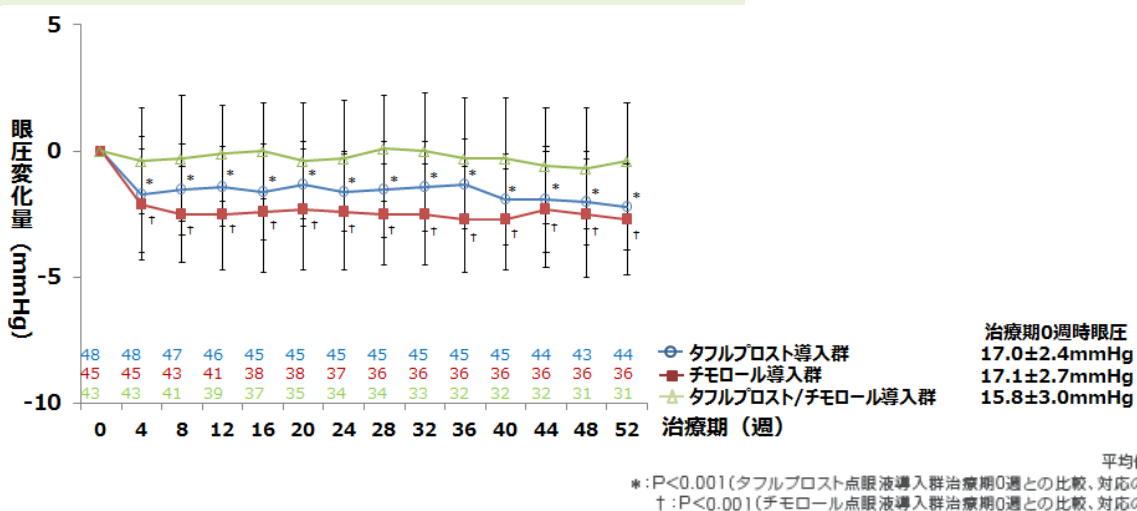
結果

■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



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。

7) 桑山泰明他: あたらしい眼科. 32, 133 (2015)

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

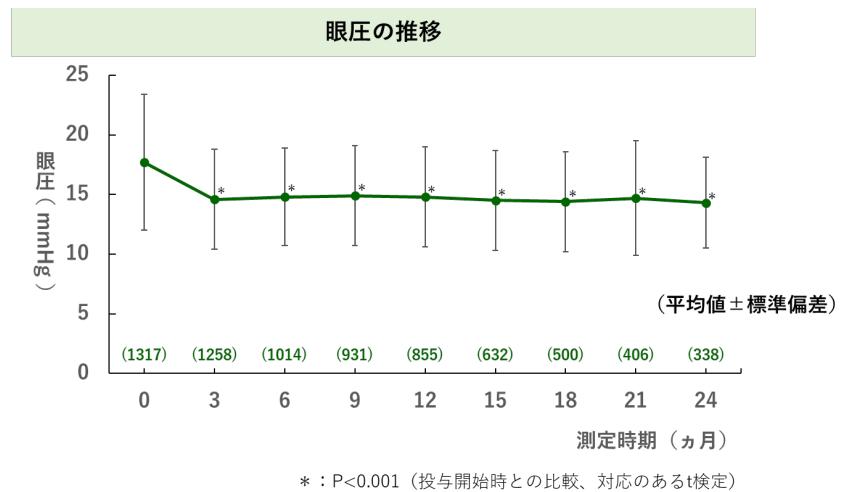
1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

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 カ月後から 24 カ月後までの各評価時期の平均眼圧はいずれも 14 mmHg 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 カ月後から 24 カ月後までの間、-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試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群

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、毛様体筋のプロスタノイド受容体

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)。

チモロールマレイン酸塩

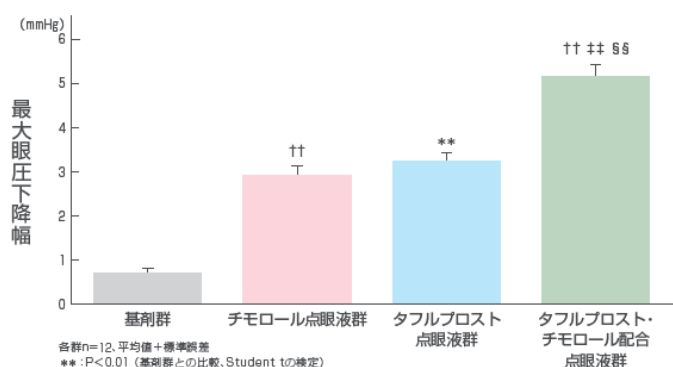
眼圧下降の正確な作用機序の詳細は明らかではないが、サル¹⁰⁾、健康成人¹¹⁾でのフルオロフォトメリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験¹²⁾¹³⁾において、チモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用は主に房水産生の抑制によることが示唆されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

眼圧下降作用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20μL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±0.3mmHg、タフルプロスト群：3.2±0.2mmHg、チモロール群：2.9±0.2mmHgであり、いずれも基剤群：0.7±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。

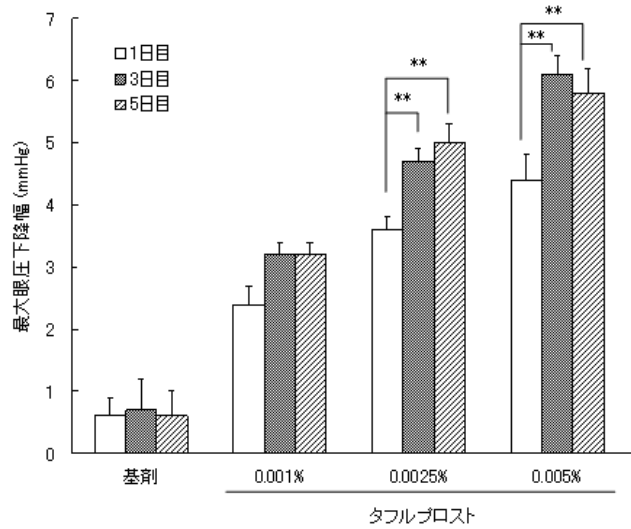
単回点眼時の最大眼圧下降幅



<参考:タフルプロスト>

眼圧下降作用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時間後のトラフ眼圧も基剤点眼群に比し有意に下降した。

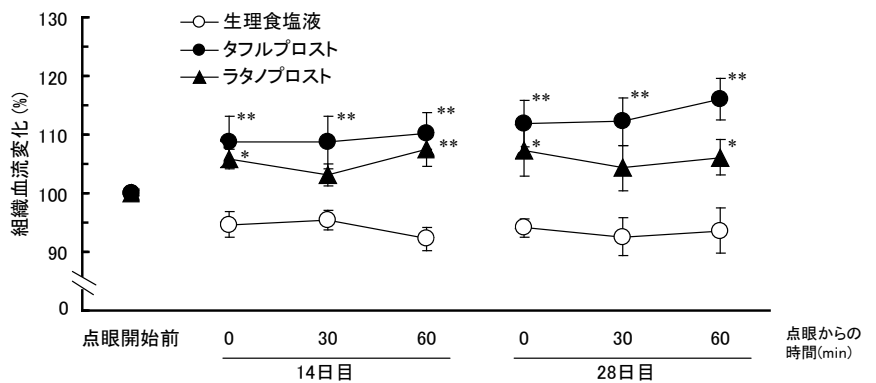


n=10 平均値±標準誤差
 **: p<0.01 (vs.1日目)
 Tukey-Kramer の検定

眼血流に対する作用

1)ウサギ¹⁵⁾

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、Dunnnett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)
 Dunnnett の検定

2)健康成人¹⁶⁾

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% タフルプロスト	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)

<参考:チモロール>

眼圧下降作用¹⁷⁾

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。

β 受容体遮断作用¹⁸⁾¹⁹⁾

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-3-(5)検証的試験の項参照)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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁸⁾

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

外国人健康成人にチモロールを点眼したときの生物学的利用率は約78%である事が報告されている。²⁰⁾

(4) 消失速度定数

消失半減期は「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

<参考:チモロール>

約60%(日局)

<参考:タフルプロスト>

タフルプロストカルボン酸体の *in vitro* におけるヒト血清アルブミンとの結合率は限外ろ過法で99.2%であった。

3. 吸収

<参考:タフルプロスト²¹⁾>

サルに両眼に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5分後(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

サルに両眼に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。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考：タフルプロスト²²⁾>

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²²⁾。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>

外国データでは出産後より 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²³⁾。これは、成人経口投与時と比較すると微量ではあるが、乳児に対する安全性は確立されておらず、チモロールマレイン酸塩の点眼中は授乳を中止させること。

(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²⁴⁾

<参考:ラット>

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

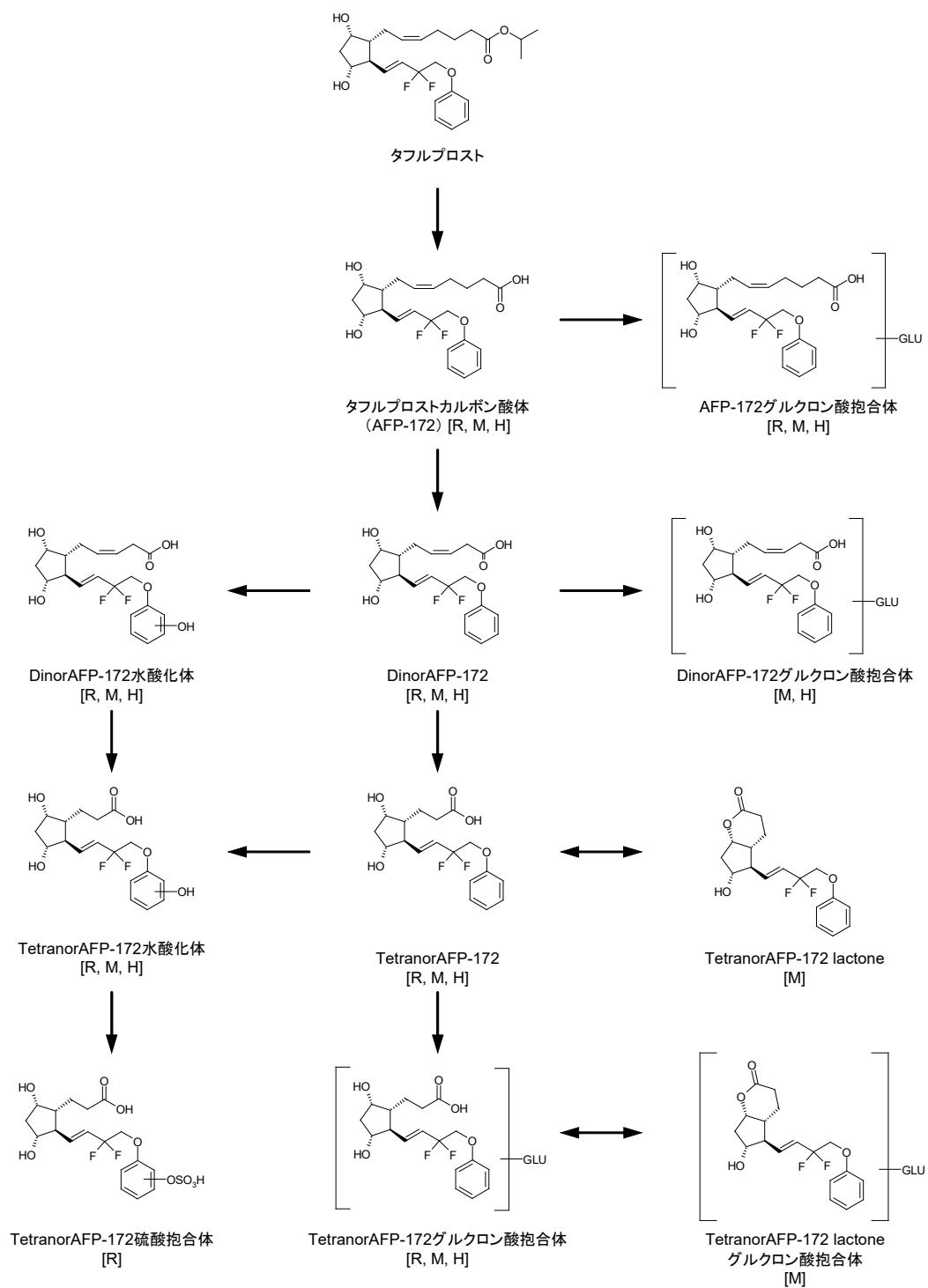
- a) 時間は0.0015%タフルプロスト点眼液を点眼後の時間
 b) AUC_{0-3.92h}
 c) 時間は0.5%チモロール点眼液を点眼後の時間

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

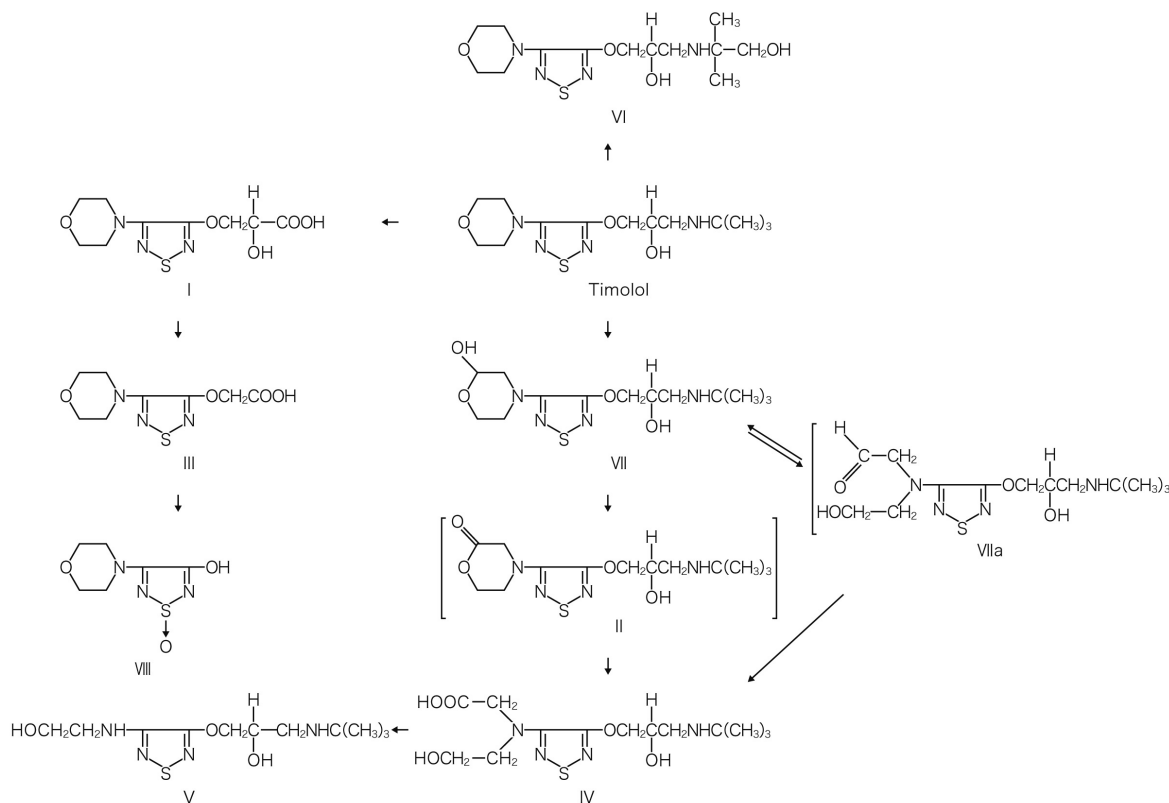
タフルプロストは角膜に存在するエステラーゼにより、活性本体であるタフルプロストカルボン酸体に速やかに加水分解された後、 β 酸化で代謝され²¹⁾、代謝にチトクロームP450の関与はないことが示唆されている。

タフルプロストの推定代謝経路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 (CYP450 等) の分子種

チモロールは主として CYP2D6²⁶⁾ により代謝される。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。

<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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

6. 排泄

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

＜参考：タフルプロスト＞²¹⁾

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) 10μL 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。

＜チモロール＞²⁷⁾

外国のデータでは健康成人に 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(代謝物 V については「VII-5-(1) 代謝部位及び代謝経路」の項 参照)。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度 の項参照

(1) 排泄部位及び経路

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²²⁾。チモロールは代謝された後、主に腎から排泄されるが²⁸⁾、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²⁹⁾。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。

(2) 排泄率

尿中及び糞中排泄率

＜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²²⁾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(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＞²⁸⁾

外国のデータでは、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。

胆汁中排泄率

＜参考：タフルプロスト＞²²⁾

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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない(特に設定されていない)

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

- 1) 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者[β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。]
- 2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック(II、III度)、心原性ショックのある患者[β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。]
- 3) オミデネパグ イソプロピルを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- 4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

- 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。
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。
- 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。
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。
- 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。

< VIII-7. 相互作用の項参照 >

〔2018年11月追加改訂〕

- 4) 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。
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)もしくは添加物に対し、過去に過敏症を示した患者には本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 肺高血圧による右心不全のある患者[β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- 2) うっ血性心不全のある患者[β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- 3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者[アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
- 4) コントロール不十分な糖尿病のある患者[低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。]
- 5) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者[タフルプロストで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。]
- 6) 眼内炎(虹彩炎、ぶどう膜炎)のある患者[類薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。]
- 7) 妊婦、産婦、授乳婦等[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

<解説>

- 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。
- 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。うっ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。
- 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。
- 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。
- 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_{2 α} 誘導体点眼薬で無水晶体眼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〕
- 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_{2 α} 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。

- 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。本剤は妊婦、産婦、授乳婦等への使用経験がなく、安全性が十分に検討されていない。また、タフルプロストの動物実験では催奇形性、胎盤移行性及び乳汁中への移行が認められているので、妊婦、産婦、授乳婦等には慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 本剤は1 mL中にタフルプロスト15 µg及びチモロールマレイン酸塩6.83 mg(チモロールとして5 mg)を含む配合点眼液であり、タフルプロストとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 2) 全身的に吸収される可能性があり、β遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。
- 3) 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着(メラニンの増加)による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者(日本人に多い)においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。
- 4) 本剤投与中に角膜上皮障害(点状表層角膜炎、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。
- 5) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- 6) 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。
- 7) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、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>

- 1) 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り、両成分の副作用の発現に留意する必要があることから注意喚起のために記載した。
- 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。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。

- 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、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。
- 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、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。
- 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。本剤は承認時まで「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。
- 6) 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。
- 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。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

1)併用禁忌（併用しないこと）

本剤はタフルプロストを配合するため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	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タフルプロスト点眼液との併用時に、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

2)併用注意（併用に注意すること）

本剤はチモロールマレイン酸塩を配合するため以下の薬剤との併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ジピベフリン塩酸塩	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： キニジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害薬	β遮断作用（例えば心拍数減少、徐脈）の増強の報告がある。	これらの薬剤はチモロールの代謝酵素であるP450（CYP2D6）を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。

<解説>

本剤は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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時

国内臨床試験の総症例379例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められたのは94例（24.8%）であった。主な副作用は、睫毛の異常35件（9.2%）、結膜充血32件（8.4%）、点状角膜炎などの角膜上皮障害21件（5.5%）、眼瞼色素沈着9件（2.4%）、眼刺激8件（2.1%）等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- (1) 虹彩色素沈着（頻度不明）^注：虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。
- (2) 眼類天疱瘡（頻度不明）^注：眼類天疱瘡があらわれることがあるため、結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）^注：気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがあるため、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害（いずれも頻度不明）^注：心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害があらわれることがあるため、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 全身性エリテマトーデス（頻度不明）^注：全身性エリテマトーデスがあらわれることがあるため、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注：タフルプロストもしくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用

<解説>

- (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。
- (2) ～(5) 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。

(3) その他の副作用

その他の副作用

副作用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。

頻度 種類	頻度不明 ^{注1}	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
眼	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2} 、眼瞼下垂、眼脂、羞明、眼重感、流涙、霧視、黄斑浮腫	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、眼刺激、そう痒感、眼瞼炎(眼瞼発赤・浮腫等)、乾性角結膜炎	眼瞼部多毛、結膜下出血、結膜炎、異物感、眼痛、上眼瞼溝深化、虹彩炎
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	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常、めまい、不眠	—	—	頭痛
消化器	下痢、消化不良、悪心、口渇、腹痛	—	—	—
過敏症	眼瞼皮膚炎、紅斑	—	—	発疹
その他	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	—	—	尿糖陽性、白血球数減少

注1: タフルプロストもしくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用

注2: 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(定期的に視力測定、眼底検査を行うなど、観察を十分に行うこと)

<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〕

(4) 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	1 (0.3)	2 (0.1)
副作用の種類	発現例数(%)		眼瞼溝深化	1 (0.3)	2 (0.1)
感染症および寄生虫症	—	9 (0.7)	心臓障害	—	8 (0.6)
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	—	3 (0.2)
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	—	2 (0.1)
眼瞼色素沈着	9 (2.4)	7 (0.5)	高血圧	—	1 (0.1)
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	—	4 (0.3)
結膜沈着物	1 (0.3)	—	喘息	—	1 (0.1)
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	—	3 (0.2)
眼痛	1 (0.3)	8 (0.6)	胸部不快感	—	2 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.3)	—	体調不良	—	2 (0.1)
眼瞼下垂	—	1 (0.1)	臨床検査	3 (0.8)	25 (1.8)
虹彩炎	1 (0.3)	1 (0.1)	拡張期血圧低下	—	12 (0.9)
角膜炎	1 (0.3)	1 (0.1)	拡張期血圧上昇	—	2 (0.1)
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	—	1 (0.1)
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	—	8 (0.6)
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	—	2 (0.1)
眼の異物感	2 (0.5)	—	線維柱帯形成	—	1 (0.1)
結膜充血 ^{注)}	23 (6.1)	15 (1.1)	白内障手術	—	1 (0.1)
眼瞼そう痒症	1 (0.3)	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)

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

[禁忌(次の患者には投与しないこと)]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 の項、<解説>参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

<解説>

本剤の安全性を考慮し、既存薬の記載事項を参考に一般的な注意事項として記載した。一般的に高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているため、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、注意が必要である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、タフルプロストの動物実験において、妊娠ラットに静脈内投与した場合、30 µg/kg/日(臨床用量*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*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*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*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*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*点眼投与時の推定血漿中濃度(30 pg/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(0.24 pg/mL未満)の約420倍で、子宮収縮への作用が認められている。]

* タフルプロスト点眼液0.0015%を60 kg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)

2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット:点眼投与)でタフルプロストは乳汁中へ移行することが報告されている。チモロールマレイン酸塩はヒト母乳中へ移行することがある。]

(参考)

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500 mg/kg/dayを経口投与した試験で骨化遅延が、マウスに1000 mg/kg/day、ウサギに200 mg/kg/dayを経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められている。

<解説>

- 1) 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。
- 2) 本剤は授乳中の婦人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。

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

<解説>

本剤は低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への使用経験がなく、安全性が検討されていないことから記載した。

<参考>

XII-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない(特に設定されていない)

13. 過量投与

該当しない(特に設定されていない)

14. 適用上の注意

適用上の注意

- 1) 投与経路:点眼用にのみ使用すること。
- 2) 投与時:
患者に対し次の点に注意するよう指導すること。
 - (1) 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。
 - (2) 点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。
 - (3) 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。
 - (4) 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。
 - (5) ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に再装用すること。

<解説>

- 1) 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。本剤は点眼剤であるので、その他の投与経路では用いないようにすること。
- 2) 薬剤交付時の患者さんへの指導事項を記載した。
 - (1) 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。
 - (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。これらの処置を行うよう患者に指導し、本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩が鼻涙管を経由して粘膜吸収されて全身へ移行することを防ぎ、全身性副作用の発現を抑制するようにすること。

- (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。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。
- (4) 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分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。
- (5) タフルプロスト点眼液の添付文書を参考に記載した。本剤の添加物であるベンザルコニウム塩化物はコンタクトレンズを変色させる可能性がある。コンタクトレンズを装用している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に再装用するよう指導すること。

15. その他の注意

該当しない(特に設定されていない)

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 副次的薬理試験
 VI-2-(2) <参考>眼血流に対する作用 の項参照
- (3) 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)	100 µg/kg: 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)	0.1µg/kg以上: 呼吸数、血圧、心拍数及び心収縮力の増加 1µg/kg: 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)	0.1µg/kg以上: 呼吸数の増加 1µg/kg以上: 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 (in vitro)	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 (in vitro)	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 (in vitro)	0.1ng/mL以上: 静止期張力の増加 1ng/mL以上: 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 (in vitro)	1ng/mL以上: 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。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

<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	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。 タフルプロストを含有する群： 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) 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 (胎児) 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)	0.1μg/kg/日以上： 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。 0.03μg/kg/日： 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)	全投与群： 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

(続き)

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
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。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性、がん原性

<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 ヶ月間(10～100μg/kg/日)及びラットに 24 ヶ月間(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。

2) 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。

3) 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。

4) 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囊内に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。

5) 眼刺激性

IX-2-(2)反復投与毒性試験 の項参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<p>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)</p> <p>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</p>
2. 有効期間又は使用期限	使用期限:3年(安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	気密容器、遮光、室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	<p>(1) 薬局での取り扱い上の留意点について 特になし</p> <p>(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) Ⅷ-14. 適用上の注意 の項参照</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者向医薬品ガイド:有り ・くすりのしおり:有り ・服薬指導箋:有り <p>(3) 調剤時の留意点について 特になし</p>
5. 承認条件等	<p>該当しない</p> <p>(リスク管理計画を自主的に実施している。)</p>
6. 包装	プラスチック点眼容器:2.5mL×5本、2.5mL×10本
7. 容器の材質	<p>本 体 :ポリプロピレン</p> <p>中 栓 :ポリプロピレン</p> <p>キャップ :ポリエチレン</p> <p>ラ ベ ル :ポリエチレンテレフタレート</p> <p>箱 :紙</p>
8. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬:なし</p> <p>同効薬: プロスタグランジン製剤 ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト</p> <p>β遮断剤 カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩等</p>
9. 国際誕生年月日	2013年9月20日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	<p>承認年月日:2013年9月20日</p> <p>承認番号:22500AMX01796000</p>

11. 薬価基準収載年月日 2014年11月25日
12. 効能又は効果追加、用法及び
用量変更追加等の年月日
及びその内容 該当しない
13. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容 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)。
14. 再審査期間 6年:2013年9月20日～2019年9月19日(終了)
15. 投薬期間制限医薬品に関する
情報 本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。
16. 各種コード
- | HOT 番号 | 厚生労働省薬価基準
収載医薬品コード | レセプト電算
コード |
|----------------------|-----------------------|---------------|
| (5本入) 1227918010101 | 1319822Q1021 | 622279101 |
| (10本入) 1227918010102 | | |
17. 保険給付上の注意 —

ⅩⅠ. 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. 122,3-53(2018)【65915】
- 2) 井上賢治他:あたらしい眼科. 28, 874(2011)【62722】
- 3) Tocco, D.J., et al.:J.Cardio.Pharm. 2, 133(1980)【54316】
- 4) Woods, P.B., et al.:J.Pharmacol. 33, 172(1981)【54423】
- 5) 桑山泰明他:あたらしい眼科. 30,1185(2013)【63728】
- 6) 桑山泰明他:あたらしい眼科. 30,1773(2013)【63729】
- 7) 桑山泰明他:あたらしい眼科. 32,133(2015)【63730】
- 8) 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－, 社内資料【63732】
- 9) Takagi Y. et al.:Exp Eye Res. 78, 767(2004)【60134】
- 10) Miichi H. et al.:Invest Ophthalmol Vis Sci. 24, 1269(1983)【54285】
- 11) 新家 真他:日本眼科学会雑誌. 84, 1436(1980)【54286】
- 12) 藤永 豊他:眼科臨床医報. 74, 409(1980)【54279】
- 13) 玉田康房他:日本眼科紀要. 31, 1667(1980)【54287】
- 14) Akaishi T. et al.:J Ocul Pharmacol Ther. 31, 518(2015)【63731】
- 15) Akaishi T. et al.:J Ocul Pharmacol Ther. 26, 181(2010)【60770】
- 16) 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－, 社内資料【60771】
- 17) Vareilles, P. et al.:Invest Ophthalmol Vis Sci. 16, 987(1977)【54308】
- 18) Hall, R. A. et al.:Arch Int Pharmacodyn. 213, 251(1975)【54283】
- 19) Tanabe, K. et al.:応用薬理. 17, 455(1979)【54284】
- 20) Korte, J.-M., et al.:Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 240, 430(2002)【00212】
- 21) Fukano Y. et al.:J. Ocul. Pharmacol. Ther. 27,251(2011)【60766】
- 22) Fukano Y. et al.:Drug Metab.Dispos. 37,1622(2009)【62068】
- 23) Lustgarten, J. S. et al.:Arch Ophthalmol 101,1381(1983)【54312】
- 24) 上田健治他:あたらしい眼科. 30, 1761(2013)【63727】
- 25) Tocco, D.J. et al.:Drug Metab.Dispos. 8, 236(1980)【54428】
- 26) Volotinen M. et al.:Drug Metab.Dispos. 35, 1135(2007)【63733】
- 27) Wasson, B.K. et al.:J Med. Chem. 23, 1178(1980)【54334】
- 28) Alvan G. et al.:Clin Pharmacokinet. 5, 95(1980)【54314】
- 29) 田原一二他:薬理と治療. 6, 385(1978)【54309】
- 30) 佐々木研二、他:日本眼科紀要 31(5):867-871,1980【54315】

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

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。

国名	販売名	発売年	規格	効能・効果	用法・用量
EU	Taptiqom 15 micrograms/ml + 5 mg/ml eye drops, solution in single-dose container	2014年	1mL中にタフルプロスト 15µg及びチモロール5mg含有	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	患眼(の結膜嚢)に1回1滴、1日1回点眼する。 点眼し忘れた場合は次回点眼時に通常通りに点眼し、患眼に1日1回を超えて点眼しないこと。 1回使い捨ての無菌製剤である。両眼を点眼するのに十分な薬液が入っており、点眼後の残液は廃棄すること。

イギリス、イタリア、ドイツ等のEU各国を含め、世界20カ国以上で販売している。

(2018年11月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 小児等に関する記載

<参考>

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、英国のSPCとは異なる。

〔使用上の注意〕小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

英国のSPC

(2020年8月)

4. CLINICAL PARTICULARS

4.2 Posology and method of administration

Paediatric 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. その他の関連資料

特になし