

タ プ コ ム 配 合 点 眼 液

に 関 す る 資 料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は
参天製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する
以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

参天製薬株式会社

タプロコム配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

参天製薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1	起原又は発見の経緯	4
1.5.2	開発の経緯	7
1.5.3	本剤の特徴のまとめ	12
1.5.4	参考文献	15

表 1.5-1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
DE-111 点眼液	有効成分としてタフルプロストを 0.0015%、チモロール 0.5%相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する点眼液
X%/Y%DE-111 点眼液	有効成分としてタフルプロストを X%、チモロール Y%相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する点眼液。ただし、有効成分としてタフルプロストを 0.0015%、チモロール 0.5%相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する点眼液は、「DE-111 点眼液」と表記
PG	Prostaglandin (プロスタグランジン)
タフルプロスト	DE-111 点眼液に含まれる有効成分の一つであり、プロスタグランジン F _{2α} 誘導体
タフルプロストカルボン酸体	タフルプロストの活性本体
タフルプロスト点眼液 0.0015%	有効成分としてタフルプロストを 0.0015%含有する点眼液。「タプロス®点眼液 0.0015%」等として販売されている
チモロールマレイン酸塩	DE-111 点眼液に含まれる有効成分の一つであり、β 遮断薬
チモロール点眼液 0.25%	有効成分としてチモロール 0.25%相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する点眼液。「チモプトール®点眼液 0.25%」等として販売されている
チモロール点眼液 0.5%	有効成分としてチモロール 0.5%相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する点眼液。「チモプトール®点眼液 0.5%」等として販売されている

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 緑内障の病態と治療

緑内障は、視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患であると定義されており、緑内障の本態は緑内障性視神経症である⁽¹⁾。緑内障は臨床上隅角所見、眼圧上昇を来たしうる疾患（状況）の有無及び付随する要因により分類することができ、基本的には、眼圧上昇ないし視神経障害の原因を他に求めることのできない原発緑内障（原発開放隅角緑内障と原発閉塞隅角緑内障に大別される）、他の眼疾患や全身疾患あるいは薬物使用が原因となつて眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角発育異常により眼圧上昇をきたす発達緑内障の3病型に分類される。なお、原発開放隅角緑内障のうち、眼圧が常に統計学的に規定された正常値に留まるサブタイプは正常眼圧緑内障と分類されている。一方、高眼圧症は眼圧等房水動態の点では原発開放隅角緑内障と共通する特徴を有しながら、視神経並びに視野の特徴的变化を欠く病型であり、原発開放隅角緑内障の前段階、あるいは視神経の眼圧抵抗性の強い症例と考えられている。

緑内障により視野障害が進行すると、日常生活に支障が生ずるのみでなく、最終的には失明に至る。2005年度に報告された厚生労働科学研究⁽²⁾によると、眼疾患による失明原因としては緑内障が第一位であった。2000年～2001年に実施された詳細な緑内障疫学調査である多治見スタディ⁽³⁾⁽⁴⁾において、40歳以上の日本人における緑内障の有病率は5.0%（原発開放隅角緑内障3.9%、原発閉塞隅角緑内障0.6%、続発緑内障0.5%）、高眼圧症は0.8%であった。緑内障の有病率は、年齢とともに高くなることが知られており、日本の高齢化に伴って患者の数はさらに増加することが予想されるため、早期発見・早期治療がますます重要となる。

視野障害の進行を抑制するためのエビデンスに基づく唯一確実な治療法は眼圧下降であり⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾、眼圧下降剤による治療が主体となっている。日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン（第3版）において眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の切り替えあるいは作用機序の異なる薬剤の追加併用が推奨されている。また、多剤併用療法の際には配合点眼液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、配合点眼液の意義についても述べられている。

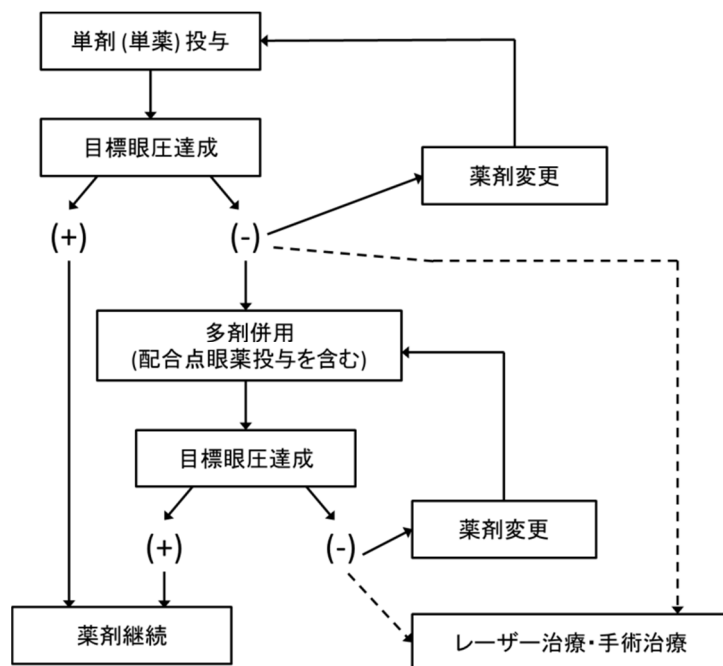


図 1.5.1 眼圧下降治療：薬物治療の導入（原発開放隅角緑内障（広義））

（緑内障診療ガイドライン（第3版より））

1.5.1.2 緑内障における配合点眼液開発の意義

緑内障は慢性疾患であり、視野障害の進行を抑えるためには長期間にわたって眼圧下降剤を適正に継続使用し続ける必要がある。しかし、一般的に緑内障は自覚症状が乏しい疾患であるため服薬順守の意識が働きにくく、また高齢の患者が多いこともあって、緑内障治療薬に対する患者のアドヒアランスは、実際にはかなり悪いことが報告されている⁽⁸⁾。多剤併用が必要な患者において複数の点眼液をすべて規定どおりに点眼し続けることは容易ではなく、規定どおりの点眼回数・方法が守られていなければ期待した眼圧下降が得られず、視野障害の進行を十分抑制できない。

2 剤以上の点眼剤を同一時間帯に併用する場合、先に点眼した薬剤が後に点眼した薬剤によって眼表面から洗い流され〔洗い流し効果（ウォッシュアウト）〕、薬効が減弱することが懸念されるため2 剤目の点眼までに5 分以上点眼間隔をあけることが推奨されている⁽⁹⁾。薬剤の併用時、同時に服用が可能な内服薬と異なり、点眼液を併用する際間隔をあけることは患者にとって煩雑であり、5 分以上点眼間隔をあけずに点眼したり、間隔をあけようとしたものの点眼忘れにつながったりする可能性もある。緑内障の場合、アドヒアランス不良のために十分な眼圧下降効果が維持されない状態が続くと、視野障害の進行につながることが懸念され、重要な臨床上的課題である。実際に、30%近くの人が1 分以内に2 剤を点眼していたとの報告⁽¹⁰⁾もあり、洗い流し効果による薬効の減弱が懸念される。

日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン（第3版）では、アドヒアランスを改善するポイントの一つとして配合点眼液の利用が述べられている。2000年に実施された緑内障患者へのアンケート調査⁽¹¹⁾でも、理想の点眼薬としては「少ない点眼回数でよいこと」が最上位に挙げられており、配合点眼液に対する患者のニーズは高い。

2009年に全国30施設で実施された緑内障患者の治療に関する実態調査⁽¹²⁾によると、単剤で治療されていた患者は48.4%と半数以下であり、2剤併用が24.3%、3剤併用が12.8%であった。単剤での治療薬としては、PG関連薬が65.6%を占めていた。次いでβ遮断薬類が30.4%であり、β遮断薬のなかではチモロール類が最も多く使用されていた。また、2剤併用される薬剤としては、PG関連薬を含む組み合わせが中心であり、PG関連薬とβ遮断薬の併用が58.6%と過半数を占めていた。この併用においては点眼回数が最大で1日3回必要となるため、配合点眼液によって薬剤数及び点眼回数が減少することで患者の利便性が向上し、アドヒアランス及びQOLも高まることが期待され、PG関連薬とβ遮断薬を組み合わせた1日1回点眼の配合点眼液が開発されている。併用の場合1日3回必要であった点眼回数が、配合剤によって1日1回となり、利便性は向上したものの、配合成分であるチモロール点眼液は1日2回点眼であり、チモロールの点眼回数が減ることが有効性へ影響を与える懸念が残っている。

このような背景から、参天製薬株式会社は2剤併用される薬剤として最も多く使用される組み合わせであるPG関連薬とβ遮断薬を配合し、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、DE-111点眼液の開発を行った。DE-111点眼液は、有効成分としてタフルプロストを0.0015%、チモロール0.5%相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する配合点眼液である。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PGF_{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。DE-111点眼液は、これら作用機序の異なる2成分を配合し1日1回点眼とすることにより、両点眼液の併用に比べて患者の利便性、アドヒアランス及びQOLを改善し、緑内障及び高眼圧症の治療効果を高めることが期待される。

タフルプロストは、日本においては緑内障・高眼圧症治療剤として2008年10月に承認され、同年12月より「タプロス[®]点眼液0.0015%」として販売されており、2012年6月時点で世界51カ国にて販売されている。また、もう一つの有効成分であるβ遮断薬としては、最も汎用されているチモロールを選択した。チモロールマレイン酸塩を含有する薬剤は、緑内障・高眼圧症治療剤として1978年にアメリカで発売後、日本においては1980年代より参天製薬株式会社及びMSD株式会社によって「チモプトール[®]点眼液0.25%、0.5%」や「チモプトール[®]XE点眼液0.25%、0.5%」等として販売されており、チモロール点眼液は世界80カ国以上で発売されている。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 治験相談の実施

本剤の開発において実施した非臨床および臨床試験は 〇〇 年 〇 月 〇 日に実施された独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品 〇〇〇〇〇〇 相談（対面助言）での指導・助言に基づいて構成した。

開発の経緯を図 1.5.2 に示した。

試験項目		
品質に関する試験	規格及び試験方法	
	安定性	長期保存試験
		中間的試験
		加速試験
		苛酷試験
		薬理試験
毒性試験		
サル反復点眼試験		
薬物動態試験		
(吸収、分布、代謝、排泄)		
臨床試験	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－ (01111002)	
	DE-111 点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたタフルプロスト点眼液及びタフルプロスト点眼液／チモロール点眼液併用との二重盲検比較試験－第Ⅲ相、検証的試験－ (01111004)	
	DE-111 点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたチモロール点眼液との二重盲検比較試験－第Ⅲ相、検証的試験－ (01111005)	
	DE-111 点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたオープンラベルによる長期投与試験－第Ⅲ相－ (01111006)	
	初回治験相談	

図 1.5.2 DE-111 開発経緯図

- ：試験期間（図中の数字は試験期間の開始月と終了月を示す）
- ▲ ：データ固定時期（サマリーレポート作成月）

1.5.2.2 非臨床開発の経緯

(1) 品質に関する試験

1) 製剤工夫

DE-111 点眼液は、0.0015%のタフルプロスト及びチモロール 0.5%相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する水性の配合点眼液である。

DE-111 点眼液は以下の通り、種々検討を実施して設定した。なお、各単剤は、タプロス®点眼液 0.0015% であり、チモプトール®点眼液 0.5% は である。

タフルプロストは を有していないことから、 で違いはない。しかしながら、タフルプロストは タプロス®点眼液 0.0015%では としている。一方、チモロールは であり、 ことが報告されている⁽¹³⁾。タフルプロストの に設定した場合、チモロールの 低下させてしまうことが懸念される。そこで、 としては、タフルプロストの チモロールの に種々検討を行い、さらに、 を考慮した結果、 に設定した。

また、配合点眼液には、点眼液に含有される防腐剤への曝露量が 2 剤分から 1 剤分に減少させるメリットもあると考えられる。DE-111 点眼液はベンザルコニウム塩化物（BAK）の濃度を最適化し、タプロス®点眼液 0.0015%と同じ ppm に設定した。この結果、チモプトール®点眼液 0.5%（BAK ppm 含有）の 1 日 2 回点眼とタプロス®点眼液 0.0015%（BAK ppm 含有）の 1 日 1 回点眼を併用される場合に比して BAK の 1 日曝露量が大きく低減された。

2) 安定性に関する試験

上記のように設計した製剤につき、長期保存試験、加速試験、中間的試験及び苛酷試験（光及び温度）を実施した。長期保存試験は 12 ヶ月までに成績が得られており、その成績に基づき有効期間を暫定的に室温保存 12 ヶ月の製剤として申請する。長期保存試験は 36 ヶ月まで継続していることから、結果が得られた後に有効期間を延長する予定である。

(2) 薬効薬理試験

正常眼圧サルにおけるタフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用による眼圧下降効果を検討した結果、併用時の眼圧下降効果はタフルプロスト点眼液 0.0015%ある

いはチモロール点眼液 0.5%の単独点眼時よりも有意に大きく、両薬剤の併用による相加効果が確認された。

チモロール点眼液は 0.25%及び 0.5%の 2 濃度で承認されていることから、タフルプロストに配合するチモロールの至適濃度を確認する目的で、チモロールを 0.5%含有する DE-111 点眼液と、0.25%を含有する 0.0015%/0.25%DE-111 点眼液の眼圧下降効果を正常眼圧サルで比較検討した。その結果、チモロールを 0.5%含有する DE-111 点眼液の眼圧下降効果が 0.0015%/0.25%DE-111 点眼液を有意に上回ったことから、有効性の観点から DE-111 点眼液のチモロール濃度は 0.5%が至適濃度であると判断した。

(3) 薬物動態試験

DE-111 点眼液点眼時のラット全身曝露及び眼組織分布を評価した結果、DE-111 点眼液点眼時のラット体内動態は、各有効成分（タフルプロスト、チモロールマレイン酸）単剤の 5 分間隔をあけた併用点眼時の体内動態と大きく異ならなかった。

トキシコキネティクスデータを用いて、各化合物を配合もしくは単独適用での反復点眼時のサル全身曝露を評価した結果、タフルプロスト/チモロールマレイン酸塩の配合点眼液点眼時のサル全身曝露は、各有効成分の単独点眼時の全身曝露と大きく異ならなかった。代謝については、ヒトではタフルプロストは組織中エステラーゼによる加水分解後、 β 酸化で代謝されることが報告されている⁽¹⁴⁾。一方、チモロールは CYP2D6 で代謝されることが報告されており⁽¹⁵⁾、代謝経路が異なることを踏まえると、タフルプロストとチモロールの薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられたことから、配合点眼液の代謝、排泄試験については新たに検討を実施しなかった。

(4) 毒性試験

DE-111 点眼液の有効成分であるタフルプロスト (0.0015%) 及びチモロールマレイン酸塩 (チモロールとして 0.5%相当量) はタプロス[®]点眼液 0.0015%及びチモプトール[®]点眼液 0.5%として承認され、ともに緑内障、高眼圧症の治療に用いられている。よって、タフルプロスト及びチモロールマレイン酸塩の安全性については既に詳細に評価されていることから、医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（平成 22 年 2 月 19 日付薬食審査発 0219 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に従い、配合点眼液としての眼局所及び全身における安全性を確認する目的で、高用量として DE-111 点眼液の両有効成分を 3 倍濃度含有する配合点眼液を用いたサル 13 週間反復点眼試験を実施した。その結果、点眼液の投与に起因する眼局所の所見は、タフルプロストの影響であると考えられる虹彩色調変化（暗色化）のみ観察されたが、チモロールマレイン酸塩との配合による増悪は認められなかった。また、全身に対する影響も認められなかった。

(5) 点眼液併用時の洗い流し効果に対する配合点眼液の有用性確認試験

併用する点眼液を、5分以上点眼間隔をあけずに点眼した場合の眼圧下降効果に与える影響を調べる目的で、正常眼圧サルを用いた検討を行った。すなわち、DE-111点眼液を点眼した場合と、タフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%を、十分な間隔をあけずに連続点眼した場合の眼圧下降効果を正常眼圧サルで検討した結果、連続点眼ではDE-111点眼液に比して有意に眼圧下降効果が低下した。またラットにおいて、併用点眼時のチモロールの房水中濃度は、点眼間隔の違いにより異なり、チモロール点眼液 0.5%とタフルプロスト点眼液 0.0015%を連続点眼した場合、5分間隔をあけて点眼した場合より低下した。これらの結果から、複数の点眼液の併用時、適正な間隔をあけずに点眼するとそれぞれの点眼液の薬効が発揮されるだけの移行量が確保できず、結果として期待する併用効果が得られないことが確認され、臨床においても併用点眼では眼圧下降効果が減弱することが懸念される。一方、配合点眼液では洗い流し効果により薬効が減弱する懸念はないことから、配合点眼液の有用性が確認された。

以上の非臨床試験の結果から、本薬が臨床的に有用な眼圧下降薬になり得ると考え、 年 月に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－（01111002試験）を開始した。

1.5.2.3 臨床開発の経緯

(1) 第Ⅰ相試験

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－（01111002）

健康成人男性を対象にDE-111点眼液の各有効成分単剤及びそれらの併用との安全性及び体内薬物動態を比較検討した結果、DE-111点眼液は、各有効成分単剤及びそれらの併用との比較において安全性に問題なく、配合による薬物動態学的相互作用はないものと考えられたことから、第Ⅲ相試験に移行した。

(2) 第Ⅲ相試験

DE-111点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたタフルプロスト点眼液及びタフルプロスト点眼液／チモロール点眼液併用との二重盲検比較試験－第Ⅲ相、検証的試験－（01111004）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、DE-111点眼液の有効成分であるタフルプロスト点眼液 0.0015%との優越性の検証、及びタフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%（1日2回点眼）の併用との非劣性を検証することを目的とした臨床試験の結果、DE-111点眼液はタフルプロスト点眼液 0.0015%に対する優越性、及びタフルプロスト点眼液

0.0015%とチモロール点眼液 0.5% (1 日 2 回点眼) の併用に対する非劣性が検証された。また、安全性に特段の懸念は認められなかった。

DE-111 点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたチモロール点眼液との二重盲検比較試験－第Ⅲ相、検証的試験－ (01111005)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、DE-111 点眼液の有効成分の一つであるチモロール点眼液 0.5%との優越性を検証することを目的とした臨床試験の結果、DE-111 点眼液はチモロール点眼液 0.5%に対する優越性が検証された。また、安全性に特段の懸念は認められなかった。

DE-111 点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたオープンラベルによる長期投与試験－第Ⅲ相－ (01111006)

開放隅角緑内障あるいは高眼圧症患者を対象に、オープンラベル試験にて、長期点眼における安全性及び眼圧下降効果を検討した。28 週時点データにおいて、DE-111 点眼液は、タフルプロスト点眼液 0.0015%並びにチモロール点眼液 0.5%からの切り替えにおいて、さらなる眼圧下降効果を示した。また、タフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用からの切り替えにおいても、変わらない安定した眼圧下降効果を示した。また、タフルプロスト点眼液 0.0015%、チモロール点眼液 0.5%、又はタフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用から DE-111 点眼液への切り替えによる安全性に特段の懸念はないと考えられた。また高齢者においても安定かつ良好な眼圧下降を示し、安全性に問題はなかった。

なお、01111006 試験については現在実施継続中であるが、本申請では 28 週データでの申請とし、52 週データについてはデータ解析終了次第、追加提出する。

1.5.3 本剤の特徴のまとめ

(1) 製剤の特徴

1) 両有効成分の有効性を十分発揮できるように種々検討し、工夫した製剤である

各単剤 [] は、タプロス®点眼液 0.0015% は [] であり、チモプトール®点眼液 0.5% は [] である。タフルプロストの []。一方、チモロールは、[]。そこで、[] タフルプロストの [] チモロールの [] 低下させないために種々検討を行い、さらに、[] タフルプロストの [] を考慮して、[] に設定した。

2) 室温保存可能な水性点眼剤である

中間的試験及び長期保存試験 12 ヶ月の成績から、室温において保存可能な水性点眼剤である。

3) 防腐剤の曝露量を大きく低減できる

配合点眼液には、点眼液に含有される防腐剤の曝露量が 2 剤分から 1 剤分に減少させるメリットもあると考えられる。DE-111 点眼液は、ベンザルコニウム塩化物 (BAK) の濃度を最適化し、タブロス[®]点眼液 0.0015%と同じ ■ppm に設定した。この結果、チモプトール[®]点眼液 0.5% (BAK ■ppm 含有) の 1 日 2 回点眼とタブロス[®]点眼液 0.0015% (BAK ■ppm 含有) の 1 日 1 回点眼を併用する場合に比して BAK の 1 日曝露量が低減される。

(2) 臨床上的特徴

1) 配合剤として適切な有効成分の組み合わせであり、十分な眼圧下降効果が期待できる

DE-111 点眼液は、経ぶどう膜強膜経路からの房水流出を増加させるタフルプロストと、房水産生抑制作用を有するチモロールマレイン酸塩の組み合わせからなる配合点眼液であり、各有効成分による相加的な眼圧下降効果が期待できる。

2) 利便性の向上に寄与する

DE-111 点眼液は併用ニーズが最も高い PG 関連薬と β 遮断薬の組み合わせとなるタフルプロストを 0.0015%、チモロール 0.5%相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する配合点眼液であり、点眼回数は 1 日 1 回である。DE-111 点眼液の使用により併用の効果を保ったまま薬剤数及び点眼回数が減る (1 日 3 回から 1 日 1 回) ことから患者の利便性が向上すると考えられる。

3) アドヒアランスと QOL の向上に寄与する

緑内障薬物治療において、多剤併用時のアドヒアランス向上を目的として配合点眼薬を選択することも日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン (第 3 版) で推奨されており、点眼回数の減少等により、より適正な点眼を促し、ひいては治療効果の向上並びに QOL の向上に寄与することができると考えられる。

4) 点眼液併用時の洗い流し効果を回避できる

DE-111 点眼液を点眼した場合と、チモロール点眼液 0.5%とタフルプロスト点眼液 0.0015%を十分な間隔をあけずに連続点眼した場合の眼圧下降効果を正常眼圧サルで検討した結果、連

続点眼では DE-111 点眼液に比して有意に眼圧下降効果が低下した。またラットにおいて、チモロール点眼液 0.5%とタフルプロスト点眼液 0.0015%を連続点眼した場合、チモロールの房水中濃度は、5 分間隔をあけて点眼した場合より低下した。非臨床試験の結果から、点眼液の併用時、適正な間隔をあけずに点眼するとそれぞれの点眼液の薬効が発揮されるだけの薬剤の房水内移行量が確保できず、結果として期待する眼圧下降効果の併用効果が得られないことが確認された。これより、配合点眼液の臨床上的メリットが示唆された。

5) タフルプロスト点眼液 0.0015% (1 日 1 回) とチモロール点眼液 0.5% (1 日 2 回) の併用に劣らない眼圧下降効果を有する

臨床試験において、DE-111 点眼液群は、タフルプロスト点眼液 0.0015%群 (01111004 試験) や、チモロール点眼液 0.5%群 (01111005 試験) に比べて、有意に優れた眼圧下降効果を示した。さらに、DE-111 点眼液群 (1 日 1 回点眼) の眼圧下降効果は、タフルプロスト点眼液 0.0015% (1 日 1 回点眼) とチモロール点眼液 0.5% (1 日 2 回点眼) の併用群に比べて非劣性が検証され、かつ、数値的に上回った (01111004 試験)。また、長期にわたり安定した眼圧下降効果、非高齢者及び高齢者でいずれも良好な眼圧下降効果を示した (01111006 試験)。

PG 関連薬と β 遮断薬の配合点眼薬において、有効成分の併用との非劣性を国内臨床試験によって検証したものは DE-111 点眼液が初めてであり、これまで PG 関連薬と β 遮断薬の配合点眼液におけるエビデンスのない日本人緑内障・高眼圧症患者において非劣性が検証されたことは DE-111 点眼液の臨床上的有効性及び臨床試験の充実度をより明確に示すものである。

6) 優れた安全性である

DE-111 点眼液の安全性は、総じて各有効成分の安全性プロファイル及び併用時と特に相違がなく、また各単剤並びに併用からの切り替えにおいても特段の懸念は認められなかった。長期投与においても忍容性及び安全性に問題はなく、優れた安全性が確認された。緑内障有病率は高齢者で高いことが知られているが、DE-111 点眼液は 65 歳以上の高齢者においても、65 歳未満の非高齢者と同様の良好な安全性を示した。(01111004、01111005、01111006 試験)

以上のように、DE-111 点眼液は緑内障及び高眼圧症の治療に最も汎用される PG 関連薬と β 遮断薬の 1 日 1 回点眼の配合点眼液であり、本剤の有効成分であるタフルプロストとチモロールマレイン酸塩は、薬理学的にも眼圧下降作用の機序が異なり、配合点眼液として適切な組み合わせである。さらに PG 関連薬とチモロールの配合点眼液においては、チモロールとしての点眼回数が 1 日 2 回から 1 日 1 回へ減少することで併用に比して薬効が減弱する懸念があった。DE-111 点眼液においては、それぞれの有効成分の眼圧下降効果が十分に発揮できることを目指して製剤工夫 [2.3.P.2.2.1] し、タフルプロスト及びチモロールの房水内移行量を各単剤より

低下させないようにすることで、高い医療上の有用性を発揮することを期待した。その結果、臨床試験においてタフルプロスト点眼液 0.0015%1 日 1 回点眼とチモロール点眼液 0.5%1 日 2 回点眼の併用と比較しチモロールの点眼回数が減少しているにも関わらず、非劣性が検証された。PG 関連薬と β 遮断薬の配合点眼液において、有効成分の併用との非劣性を国内臨床試験によって検証したものは DE-111 点眼液が初めてであり、これまで PG 関連薬と β 遮断薬の配合点眼液におけるエビデンスのない日本人緑内障・高眼圧症患者において非劣性が検証されたことは、DE-111 点眼液の臨床上的有効性及び臨床試験の充実度をより明確に示すものと考えられる。安全性についても、各有効成分の安全性プロファイルの範囲内であり、配合による安全性に特段の懸念はなく、高齢者にも安全に使用できることが確認された。これらの結果より、DE-111 点眼液は、PG 関連薬あるいは β 遮断薬単剤による治療効果が不十分な場合、より優れた治療効果が期待できるとともに、既に PG 関連薬と β 遮断薬を併用している患者においても、本剤に切り替えることによってアドヒアランスが向上することで、QOL 向上に大きく貢献できると考えられる。

DE-111 点眼液は、高い有効性と安全性を有する点眼液として、緑内障及び高眼圧症の治療に寄与する有用性の高い点眼剤であると考え、下記の内容で製造販売承認申請を行なうこととした。

申請者	参天製薬株式会社
申請品目	タブコム配合点眼液
効能又は効果	緑内障、高眼圧症
用法及び用量	1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

1.5.4 参考文献

- (1) 緑内障診療ガイドライン（第 3 版）．日本眼科学会雑誌. 2012; 116: 3-46.
- (2) 中江公裕, 増田寛次郎, 妹尾 正, 小暮文雄, 澤 充, 金井 淳, ほか. わが国における視覚障害の現状. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究班平成 17 年度研究報告書. 2006: 263-7.
- (3) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Prevalence of Primary Open-Angle Glaucoma in Japanese. The Tajimi Study. Ophthalmology. 2004; 111: 1641-8.

- (4) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al. Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi Study Report 2. Prevalence of Primary Angle Closure and Secondary Glaucoma in a Japanese Population. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1661-9.
- (5) The Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 429-40.
- (6) The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 487-97.
- (7) The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 498-505.
- (8) Muir KW, Lee PP. Glaucoma medication adherence. Room for improvement in both performance and measurement. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 243-5.
- (9) 参天製薬株式会社. タプロス[®]点眼液 0.0015%添付文書. 2011 年 10 月改訂 (第 3 版)
- (10) 阿部春樹; 薬物療法—コンプライアンスを良くするには—. あたらしい眼科. 1999; 16(7): 907-12
- (11) 生島 徹, 森 和彦, 石橋 健, 池田陽子, 成瀬繁太, 穂園由佳子, ほか.; 京都府立医科大学眼科学教室. アンケート調査による緑内障患者のコンプライアンスと背景因子との関連性の検討. *日本眼科学会雑誌*. 2006; 110 (7): 497-503.
- (12) 井上賢治、塩川美菜子、増本美枝子、野口 圭、澤田英子、南雲はるかほか. 多施設による緑内障患者の実態調査 2009 年度版—薬物治療—. あたらしい眼科 2011; 28 (6): 874-8.
- (13) Kyyrönen K, Urtti A. Effects of epinephrine pretreatment and solution pH on ocular and systemic absorption of ocularly applied timolol in rabbits. *J Pharm Sci*. 1990; 79: 688-91.
- (14) 参天製薬株式会社. モジュール 2.4 非臨床試験の概括評価. タプロス点眼液 0.0015% 承認申請資料. 2008.
- (15) Edeki TI, He H, Wood AJJ. Pharmacogenetic explanation for excessive β -blockade following timolol eye drops: Potential for oral-ophthalmic drug interaction. *J Am Med Assoc*. 1995; 274: 1611-3.

タプロコム配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する文書

参天製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

申請時において、DE-111 点眼液は外国で開発を着手していない。

参天製薬株式会社の欧州子会社である Santen Oy は DE-111 点眼液と同じく、有効成分としてタフルプロストを 0.0015%及びチモロール 0.5%相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する配合点眼液であるが、防腐剤を含まない処方で 1 回使い切り製剤である DE-111A 点眼液を [REDACTED] と共同で開発中である。

タプロコム配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）：

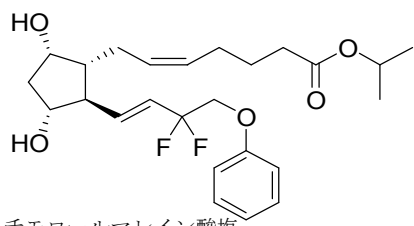
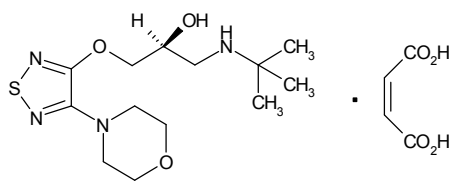
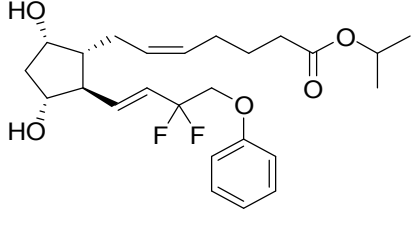
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

参天製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

1.7.1 同種同効品一覧表（本剤-タフルプロスト）

一般的名称	タフルプロスト／チモロールマレイン酸塩	タフルプロスト
販売名	タブコム配合点眼液	タブロス®点眼液 0.0015%
会社名	参天製薬株式会社	参天製薬株式会社
承認年月日	—	2008 年 10 月 16 日
再審査年月日 再評価年月日	— —	— —
規制区分	劇薬、処方せん医薬品 （注意－医師等の処方せんにより使用すること）	劇薬、処方せん医薬品（注意－医師等の 処方せんにより使用すること）
化学構造式	タフルプロスト  チモロールマレイン酸塩 	
剤型・含量	点眼剤 1 mL 中タフルプロスト 15 µg、チモロールマレイン酸塩 6.83 mg（チモロールとして 5 mg）含有	点眼剤 1 mL 中タフルプロスト 15 µg 含有
効能・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。	緑内障、高眼圧症
用法・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 ので、1 日 1 回を超えて投与しないこと。	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 あるので、1 日 1 回を超えて投与しないこと。
禁忌	(1) 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕 (2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 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。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者〔類薬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。〕 2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者〔喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。〕 3) 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。〕 4) 妊婦、産婦、授乳婦等〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	タフルプロスト／チモロールマレイン酸塩	タフルプロスト
	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〔類薬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〕 2. 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遮断薬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) 縮瞳薬からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。 7) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、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。 3. 相互作用 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	2. 重要な基本的注意 1) 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。 2) 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。 3) 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。 4) 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。

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	タフルプロスト／チモロールマレイン酸塩			タフルプロスト
	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 ン枯渴薬: 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 ンの枯渴を起こ 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遮断薬（全身 投与）： アテノロー ル プロプラノ ロール塩酸 塩 メトプロロ ール酒石酸 塩	眼圧下降あるい はβ遮断薬の全 身的な作用が増 強されることが ある。	作用が相加的に あられること がある。	
	カルシウム拮抗 薬: 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、房室プロ 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。	
	4. 副作用 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。（承認時） 1) 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			3. 副作用 承認時 総症例 483 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 326 例（67.5%）であった。主な副作用は、結膜充血 151 件（31.3%）、睫毛の異常 93 件（19.3%）、そう痒感 85 件（17.6%）、眼刺激感 65 件（13.5%）、虹彩色素沈着 39 件（8.1%）等であった。 特定使用成績調査（第 5 回安全性定期報告時） 総症例 3,260 例中、副作用が認められたのは 396 例（12.1%）であった。主な副作用は、眼瞼色素沈着 93 件（2.9%）、結膜充血 74 件（2.3%）、角膜びらん等の角膜上皮障害 58 件（1.8%）、眼瞼の多毛症 40 件（1.2%）、睫毛の異常 39 件（1.2%）等であった。 1) 重大な副作用 虹彩色素沈着（8.1%）：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

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	タフルプロスト／チモロールマレイン酸塩	タフルプロスト																																																												
	度不明)^{注1}：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1}：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1}：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 2) 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。	与を中止すること。 2) 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。																																																												
	<table><tr><th>頻度 種類</th><th>頻度不明 注1</th><th>5%以上</th><th>1～5% 未満</th><th>0.1～1% 未満</th></tr><tr><td>眼</td><td>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</td><td>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</td><td>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</td><td>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</td></tr><tr><td>循環器</td><td>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</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常、めまい、不眠</td><td>—</td><td>—</td><td>頭痛</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、消化不良、悪心、口渇、腹痛</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>眼瞼皮膚炎、紅斑</td><td>—</td><td>—</td><td>発疹</td></tr><tr><td>その他</td><td>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</td><td>—</td><td>—</td><td>尿糖陽性、白血球数減少</td></tr></table>	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	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	—	—	尿糖陽性、白血球数減少	<table><tr><th>頻度 種類</th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>1～5% 未満</th><th>0.1～1% 未満</th></tr><tr><td>眼</td><td>結膜炎、虹彩炎、乾性角結膜炎、上眼瞼溝深化</td><td>結膜充血、睫毛の異常（睫毛が長く、太く、多くなる等）、そう痒感、刺激感、異物感、眼瞼色素沈着、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害、眼の異常感（違和感、ねばつき感、乾燥感等）</td><td>眼痛、眼瞼部多毛、眼脂、羞明、眼重感、流涙、霧視、結膜浮腫、眼瞼炎（眼瞼発赤・浮腫等）</td><td>結膜下出血</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>—</td><td>—</td><td>頭痛</td><td>めまい</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>眼瞼皮膚炎、発疹</td><td>—</td><td>紅斑</td><td>—</td></tr><tr><td>その他</td><td>—</td><td>—</td><td>AST (GOT) 上昇、尿蛋白陽性、血清カリウム上昇</td><td>ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、尿糖陽性、好酸球増加、白血球数減少、尿酸上昇</td></tr></table>	頻度 種類	頻度不明	5%以上	1～5% 未満	0.1～1% 未満	眼	結膜炎、虹彩炎、乾性角結膜炎、上眼瞼溝深化	結膜充血、睫毛の異常（睫毛が長く、太く、多くなる等）、そう痒感、刺激感、異物感、眼瞼色素沈着、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害、眼の異常感（違和感、ねばつき感、乾燥感等）	眼痛、眼瞼部多毛、眼脂、羞明、眼重感、流涙、霧視、結膜浮腫、眼瞼炎（眼瞼発赤・浮腫等）	結膜下出血	精神神経系	—	—	頭痛	めまい	過敏症	眼瞼皮膚炎、発疹	—	紅斑	—	その他	—	—	AST (GOT) 上昇、尿蛋白陽性、血清カリウム上昇	ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、尿糖陽性、好酸球増加、白血球数減少、尿酸上昇
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	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	—	—	尿糖陽性、白血球数減少																																																										
頻度 種類	頻度不明	5%以上	1～5% 未満	0.1～1% 未満																																																										
眼	結膜炎、虹彩炎、乾性角結膜炎、上眼瞼溝深化	結膜充血、睫毛の異常（睫毛が長く、太く、多くなる等）、そう痒感、刺激感、異物感、眼瞼色素沈着、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害、眼の異常感（違和感、ねばつき感、乾燥感等）	眼痛、眼瞼部多毛、眼脂、羞明、眼重感、流涙、霧視、結膜浮腫、眼瞼炎（眼瞼発赤・浮腫等）	結膜下出血																																																										
精神神経系	—	—	頭痛	めまい																																																										
過敏症	眼瞼皮膚炎、発疹	—	紅斑	—																																																										
その他	—	—	AST (GOT) 上昇、尿蛋白陽性、血清カリウム上昇	ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、尿糖陽性、好酸球増加、白血球数減少、尿酸上昇																																																										
	発現頻度は承認時までの臨床試験の結果に基づき算出した。																																																													

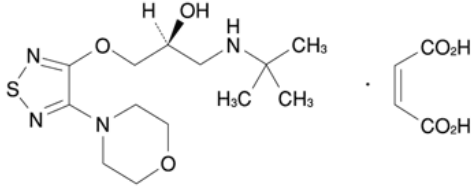
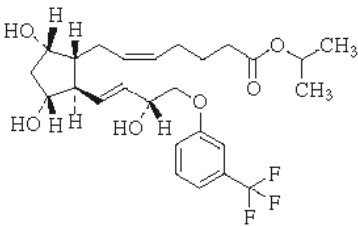
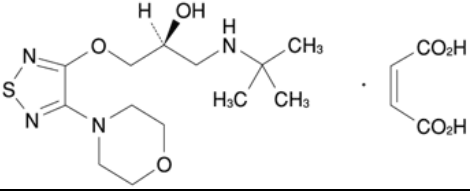
1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	タフルプロスト／チモロールマレイン酸塩	タフルプロスト
	清カリウム上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、好酸球増加、尿酸上昇 注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） 5. 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。 6. 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 $\mu\text{g/kg/日}$（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 $\mu\text{g/kg/日}$（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 $\mu\text{g/kg/日}$（臨床用量*の約6.7倍）では流産、着床後死亡率の増加、黄体数・着床数の減少等が観察され、0.03 $\mu\text{g/kg/日}$（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 $\mu\text{g/kg/日}$（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 $\mu\text{g/kg/日}$） 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。	タフルプロスト 4. 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。 5. 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、動物実験では妊娠ラットに静脈内投与した場合、30 $\mu\text{g/kg/日}$（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 $\mu\text{g/kg/日}$（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。妊娠ウサギに静脈内投与した場合、0.1 $\mu\text{g/kg/日}$（臨床用量*の約6.7倍）では流産、着床後死亡率の増加、黄体数・着床数の減少等が観察され、0.03 $\mu\text{g/kg/日}$（臨床用量*の2倍）では催奇形性が認められた。妊娠・授乳ラットに静脈内投与した場合、1 $\mu\text{g/kg/日}$（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、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。〕 *本剤 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 $\mu\text{g/kg/日}$） 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）で乳汁中への移行が報告されている。〕

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	タフルプロスト／チモロールマレイン酸塩	タフルプロスト
	7. 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）。 8. 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着している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に再装着すること。	6. 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）。 7. 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。 (3) 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。 (4) 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着している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼15分以上経過後に再装着すること。
添付文書 作成年月 日	—	2011 年 10 月改訂
備考	—	対照薬

1.7.2 同種同効品一覧表（チモロールマレイン酸塩-トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩）

一般的名称	チモロールマレイン酸塩	トラボプロスト/日局チモロールマレイン酸塩
販売名	チモプトール®点眼液 0.25%、チモプトール®点眼液 0.5%	デュオトラバ®配合点眼液
会社名	製造販売元：MSD 株式会社 発売元：参天製薬株式会社	日本アルコン株式会社
承認年月日	2006 年 2 月 10 日	2010 年 4 月 16 日
再審査年月日 再評価年月日	1987 年 6 月 3 日 —	— —
規制区分	—	処方せん医薬品 (注意—医師等の処方せんにより使用すること)
化学構造式		トラボプロスト  チモロールマレイン酸塩 
剤型・含量	点眼剤 チモプトール®点眼液 0.25%及びチモプトール®点眼液 0.5%はそれぞれ 1 mL 中にチモロールとして 2.5 mg 又は 5.0 mg 相当量の日本薬局方チモロールマレイン酸塩を含有	点眼剤 1 mL 中 トラボプロスト 40 µg 日局チモロールマレイン酸塩 6.8 mg (チモロールとして 5 mg)
効能・効果	緑内障、高眼圧症	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。
用法・用量	通常、0.25%製剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。 なお、十分な効果が得られない場合は 0.5%製剤を用いて 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。	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 あるので、1 日 1 回を超えて投与しないこと。
禁忌	(1) 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕 (2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	(1) 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕 (2) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックのある患者〔β-受容体遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 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	1. 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

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	チモロールマレイン酸塩	トラボプロスト／日局チモロールマレイン酸塩
	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。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 全身的に吸収される可能性があり、β-遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。 (2) 縮瞳剤から本剤投与に切り替えた場合、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。また、閉塞隅角緑内障に本剤を単独使用し眼圧上昇を来した例が報告されているので、閉塞隅角緑内障への使用に際しては縮瞳剤との併用が必要である。	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〔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。〕 (6) 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者〔眼圧上昇を起こすおそれがある。〕 (7) 妊婦、産婦、授乳婦等〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は1 mL中にトラボプロスト40 μgとチモロールマレイン酸塩6.8 mg（チモロールとして5 mg）を含む配合点眼液であり、トラボプロストとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。 (2) 本剤は全身的に吸収される可能性があり、β-遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。 (3) 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着（メラニンの増加）による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者（日本人に多い）においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。 (4) 本剤投与中に角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜炎、角膜びらん）があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。 (5) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。 (6) 縮瞳薬からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。 (7) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないように注意すること。

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	チモールマレイン酸塩	トラバプロスト／日局チモールマレイン酸塩																																										
	3. 相互作用 本剤は、主として CYP2D6 によって代謝される。 〔併用注意〕（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>アドレナリン ジピペフリン 塩酸塩</td><td>散瞳作用が 助長されたと の報告がある。</td><td>機序不明</td></tr> <tr> <td>カテコールア ミン 枯渇剤： レセルピン 等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>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 ール酒石酸塩</td><td>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。</td><td>作用が相加的に あらわれること がある。</td></tr> <tr> <td>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</td><td>房室伝導障 害、左室不 全、低血圧を 起こすおそ れがある。</td><td>相互に作用が増 強される。</td></tr> <tr> <td>ジギタリス製 剤： ジゴキシン ジギトキシ ン</td><td>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。</td><td>相加的に作用 （心刺激伝導抑 制作用）を増強 させる。</td></tr> <tr> <td>CYP2D6 阻害 作用を有する 薬剤 キニジン硫 酸塩水和物 選択的セロ トニン再取 り込み阻害 剤</td><td>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。</td><td>これらの薬剤は 本剤の代謝酵素 である P450 (CYP2D6) を阻 害し、本剤の血 中濃度が上昇す る可能性がある。</td></tr> </table> 4. 副作用 臨床試験（治験） 総症例 818 例中、副作用が報告されたのは 148 例（18.09%）であった。主な副作用は、眼科的には眼刺激症状 81 件（9.90%）、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 36 件（4.40%）、霧視・視力低下等の視力障害 22 件（2.69%）であり、全身的には徐脈等の不整脈 8 件（0.98%）、頭痛 6 件（0.73%）であった。使用成績調査（再審査終了時） 総症例 5,617 例中、副作用が報告されたのは 266 例（4.74%）であった。主な副作用は、眼科的には角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 80 件（1.42%）、眼刺	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ジピペフリン 塩酸塩	散瞳作用が 助長されたと の報告がある。	機序不明	カテコールア ミン 枯渇剤： レセルピン 等	交感神経系 に対し、過剰 の抑制を来す ことがあり、 低血圧、徐脈 を生じ、眩暈、 失神、起立性低 血圧を起こす ことがある。	カテコールア ミンの枯渇を起 こす薬剤は、β- 遮断作用を相加 的に増強する可 能性がある。	β-遮断剤（全身 投与）： アテノロール プロプラノロ ール塩酸塩 メトプロロー 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	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 剤	β-遮断作用 （例えば心 拍数減少、徐 脈）の増強が 報告されて いる。	これらの薬剤は 本剤の代謝酵素 である P450 (CYP2D6) を阻 害し、本剤の血 中濃度が上昇す る可能性がある。	3. 相互作用 〔併用注意〕（併用に注意すること） 本剤はチモ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 <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>アドレナリン ジピペフリン 塩酸塩</td><td>散瞳作用が助 長されたとの 報告がある</td><td>機序不明</td></tr> <tr> <td>カテコールア ミン 枯渇剤： レセルピン 等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>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 ール</td><td>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。</td><td>作用が相加的に あらわれること がある。</td></tr> <tr> <td>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</td><td>房室伝導障害、 左室不全、低血 圧を起こすお それがある。</td><td>相互に作用が増 強される。</td></tr> <tr> <td>ジギタリス製 剤： ジゴキシン ジギトキシ ン</td><td>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。</td><td>相加的に作用 （心刺激伝導抑 制作用）を増強 させる。</td></tr> <tr> <td>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</td><td>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。</td><td>これらの薬剤 はチモールの 代謝酵素であ る P450 (CYP 2D6) を 阻害し、チモ ールの血中濃 度が上昇する 可能性がある。</td></tr> </table> 4. 副作用 トラバプロスト 0.004%/チモール 0.5%配合点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の副作用 承認時までに日本人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は 30.9% (83/269) に認められ、主な副作用は、眼充血（11.2%）、眼刺激（4.5%）、眼瞼色素沈着（4.1%）、眼そう痒症（3.7%）、点状角膜炎（3.3%）、多毛症（2.6%）、霧視（2.6%）、眼の異常感（1.5%）、眼の異物感（1.5%）、角膜炎（1.1%）、乾性角結膜炎（1.1%）であった。 また、承認時までに外国人患者を対象として実施	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ジピペフリン 塩酸塩	散瞳作用が助 長されたとの 報告がある	機序不明	カテコールア ミン 枯渇剤： レセルピン 等	交感神経系に 対し、過剰の抑 制を来すこと があり、低血 圧、徐脈を生 じ、眩暈、失神、 起立性低血圧を 起こすこと がある。	カテコールア ミンの枯渇を起 こす薬剤は、β- 遮断作用を相加 的に増強する可 能性がある。	β-遮断剤（全身 投与）： アテノロール プロプラノ ロール塩酸 塩 メトプロロー 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。	相互に作用が増 強される。	ジギタリス製 剤： ジゴキシン ジギトキシ ン	心刺激伝導障 害（徐脈、房室 ブロック等）が あらわれるお それがあるの で、心機能に注 意する。	相加的に作用 （心刺激伝導抑 制作用）を増強 させる。	CYP2D6 阻害 作用を有する薬 剤： キニジン 選択的セロ トニン 再取り込み 阻害剤	β-遮断作用（例 えば心拍数減 少、徐脈）の増 強が報告され ている。	これらの薬剤 はチモールの 代謝酵素であ る P450 (CYP 2D6) を 阻害し、チモ ールの血中濃 度が上昇する 可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																										
アドレナリン ジピペフリン 塩酸塩	散瞳作用が 助長されたと の報告がある。	機序不明																																										
カテコールア ミン 枯渇剤： レセルピン 等	交感神経系 に対し、過剰 の抑制を来す ことがあり、 低血圧、徐脈 を生じ、眩暈、 失神、起立性低 血圧を起こす ことがある。	カテコールア ミンの枯渇を起 こす薬剤は、β- 遮断作用を相加 的に増強する可 能性がある。																																										
β-遮断剤（全身 投与）： アテノロール プロプラノロ ール塩酸塩 メトプロロー 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	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 剤	β-遮断作用 （例えば心 拍数減少、徐 脈）の増強が 報告されて いる。	これらの薬剤は 本剤の代謝酵素 である P450 (CYP2D6) を阻 害し、本剤の血 中濃度が上昇す る可能性がある。																																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																										
アドレナリン ジピペフリン 塩酸塩	散瞳作用が助 長されたとの 報告がある	機序不明																																										
カテコールア ミン 枯渇剤： レセルピン 等	交感神経系に 対し、過剰の抑 制を来すこと があり、低血 圧、徐脈を生 じ、眩暈、失神、 起立性低血圧を 起こすこと がある。	カテコールア ミンの枯渇を起 こす薬剤は、β- 遮断作用を相加 的に増強する可 能性がある。																																										
β-遮断剤（全身 投与）： アテノロール プロプラノ ロール塩酸 塩 メトプロロー 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。	相互に作用が増 強される。																																										
ジギタリス製 剤： ジゴキシン ジギトキシ ン	心刺激伝導障 害（徐脈、房室 ブロック等）が あらわれるお それがあるの で、心機能に注 意する。	相加的に作用 （心刺激伝導抑 制作用）を増強 させる。																																										
CYP2D6 阻害 作用を有する薬 剤： キニジン 選択的セロ トニン 再取り込み 阻害剤	β-遮断作用（例 えば心拍数減 少、徐脈）の増 強が報告され ている。	これらの薬剤 はチモールの 代謝酵素であ る P450 (CYP 2D6) を 阻害し、チモ ールの血中濃 度が上昇する 可能性がある。																																										

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	チモロールマレイン酸塩				トラバプロスト／日局チモロールマレイン酸塩			
	激症状 53 件 (0.94%)、霧視・視力低下等の視力障害 21 件 (0.37%) であり、全身的には徐脈等の不整脈 23 件 (0.41%)、頭痛 13 件 (0.23%) であった。 (1) 重大な副作用 次のような副作用があらわれることがあるので、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。 1) 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、眼瞼眼球癒着等が発現することがある。 2) 気管支痙攣（0.1%未満）、呼吸困難（0.1%未満）、呼吸不全（頻度不明） 3) 心ブロック（0.1%未満）、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） 4) 全身性エリテマトーデス（頻度不明） (2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				された臨床試験において、副作用は 30.6% (216/706) に認められ、主な副作用は、眼充血（11.0%）、眼そう痒症（4.8%）、眼刺激（4.1%）、眼痛（3.4%）、結膜充血（2.8%）、眼の異物感（2.4%）、眼乾燥（1.8%）、睫毛の成長（1.4%）、羞明（1.3%）、霧視（1.1%）であった。 本剤（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）の副作用承認時までに、生物学的同等性の検証を目的に日本人患者及び外国人患者を対象として実施された国際共同臨床試験において、日本人患者では、副作用は 11.4% (5/44) に認められ、主な副作用は、眼充血（9.1%）、眼刺激（2.3%）、虹彩炎（2.3%）であった。外国人患者では、副作用は 23.8% (36/151) に認められ、主な副作用は、眼充血（8.6%）、眼刺激（5.3%）、結膜充血（4.0%）、眼そう痒症（4.0%）、眼痛（2.6%）、眼の異物感（2.6%）、眼乾燥（1.3%）、羞明（1.3%）、点状角膜炎（1.3%）であった。 (1) 重大な副作用 1) 虹彩色素沈着（頻度 2.5%）：虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床症状に応じて投与を中止すること。 2) 眼類天疱瘡（頻度不明）：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）：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）：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）：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。 (2) その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 トラバプロスト 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）の臨床試験			
	種類／ 頻度	頻度不明	0.1～5%未 満	0.1%未 満	種類 ／ 頻度	5%以上	1～5%未 満	0.1～1% 未 満
	眼	角膜知覚低下、複視、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、結膜浮腫、眼瞼浮腫	灼熱感・かゆみ・異物感等の眼刺激症状、霧視・視力低下等の視力障害、角膜炎・角膜びらん・角膜上皮障害等の角膜障害、結膜充血、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼乾燥感、眼痛、眼瞼下垂	眼脂、羞明	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、睫毛の異常（睫毛の成長、多毛症、睫毛乱生）、角膜上皮障害（点状角膜炎、角膜炎、角膜びらん等）、眼瞼色素沈着、霧視、	眼の異常感、眼部不快感、前房のフレア、角膜着色、眼瞼炎、前房内細胞、アレルギー性結膜炎、乾性角結膜炎、眼瞼紅斑、眼精疲労、眼部腫
	眼（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）	眼底黄斑部に浮腫、混濁（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）						
	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	頭痛、めまい	不眠				
	消化器	下痢、消化不良、腹痛		悪心、口渇				
	その他	脱力感、耳鳴、筋肉痛		不快、胸部圧迫				

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	チモールマレイン酸塩				トラボプロスト／日局チモールマレイン酸塩				
				感、発 疹、倦怠 感、咳			眼乾燥、羞明	眼、流涙増 加、結膜炎、 視力低下、 結膜出血	
					精 神 神 経 系			頭痛、浮動 性めまい	
					循 環 器			高血圧、低 血圧、徐脈 等の不整脈	
					呼 吸 器			咳嗽、呼吸 困難、気管 支痙攣	
					そ の 他			アレルギー 性皮膚炎、 接触性皮膚 炎	
					本剤の臨床試験及び市販後における報告				
					種類 ／ 頻度	5%以 上	1～5% 未満	0.1～ 1%未満	頻度不明 ^{注1)}
					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	結膜炎（ア レルギー性 結膜炎を含 む）、結膜 浮腫、角膜 上皮障害、 角膜炎、角 膜びらん、 角膜知覚低 下、ブドウ 膜炎、虹彩 毛様体炎、 眼底黄斑部 の浮腫・混 濁 ^{注2)} 、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、 眼瞼障害 （上眼瞼が くぼむ、二 重瞼になる 等）、眼瞼 縁痂皮、多 毛症、複視、 視力低下
					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
					循 環 器			徐脈	レイノー現 象、四肢冷 感、低血圧、

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	チモロールマレイン酸塩	トラボプロスト／日局チモロールマレイン酸塩				
						失神、浮腫、 動悸
		消 化 器				下痢、消化 不良、悪心、 口渇、腹痛
		そ の 他				脱力感、倦 怠感、不快、 胸部不快 感、発疹、 耳鳴、咳嗽、 筋肉痛
		注 1) 本剤の個々の成分であるトラボプロスト又はチモロールマレイン酸塩において報告された副作用を含む。 注 2) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合（定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。）				
	5. 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。	5. 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。				
	6. 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されていない。〕 (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕 (参考) 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 1,000 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。	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。トラボプロストの動物実験において、妊娠ラットに 10 µg/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 µg/kg/日（臨床用量※の 25 倍）を皮下投与又は妊娠ラットに 10 µg/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 µg/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 µg/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 ng/mL=0.05 nmol/L) の約 6 倍以上の濃度 (0.3 nmol/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 500 mg/kg/日を経口投与した場合に化骨遅延、マウスに 1,000 mg/kg/日又はウサギに 200 mg/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 50 kg の患者に 1 回 1 滴 (25 µL) を両眼に投与したと仮定して算出された投与量 (0.04 µg/kg/日) との比較 (2) 授乳婦 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 トラボプロスト： 授乳ラットに皮下投与した場合に乳汁中へ移行することが報告されている。 チモロールマレイン酸塩： ヒト母乳中へ移行することがある。				

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	チモロールマレイン酸塩	トラボプロスト／日局チモロールマレイン酸塩
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない。 8. 適用上の注意 点眼時： (1) 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。 (2) 他の点眼剤と併用する場合には少なくとも 5 分間の間隔をあけて投与すること。 (3) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が眼やまわりの組織に触れないように注意すること。	7. 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）。 8. 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) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 2) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。 3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも 5 分以上間隔をあけてから点眼すること。 4) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔すること。
添付文書 作成年月 日	2013 年 6 月改訂	2013 年 6 月改訂
備考	対照薬：チモプトール点眼液 0.5%	—

1.7.3 同種同効品一覧表（ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩）

一般的名称	ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩	—
販売名	ザラカム®配合点眼液	—
会社名	ファイザー株式会社	—
承認年月日	2010年1月20日	—
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	—
規制区分	処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること	—
化学構造式	ラタノプロスト チモロールマレイン酸塩	—
剤型・含量	点眼剤 1 mL 中ラタノプロスト 50 µg、日局チモロールマレイン酸塩 6.83 mg（チモロールとして 5 mg）を含有	—
効能・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。	—
用法・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。	—
禁忌	(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遮断による陰性変時・変力作用により、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕 (3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	—
使用上の注意	1. 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〔アシドーシスにより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〔ラタノプロスト投与により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	—

一般的 名称	ラタノプロスト／チモロールマレイン酸塩	—									
	報告がある。] (6) 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者〔ラタノプロスト投与により眼圧上昇がみられたとの報告がある。〕 (7) ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者〔ラタノプロスト投与により角膜ヘルペスがみられたとの報告がある。〕 (8) 妊婦、産婦、授乳婦等〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は1 mL中にラタノプロスト 50 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、ラタノ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) 本剤は、全身的に吸収される可能性があり、β遮断薬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、虹彩色素沈着（メラニンの増加）があらわれることがある。投与に際しては虹彩色素沈着及び色調変化について患者に十分説明しておくこと。ラタノプロスト投与による色素沈着は投与により徐々に増加し、投与中止により停止するが、投与中止後消失しないことが報告されている。また、虹彩色素沈着による色調変化があらわれる可能性があり、特に片眼治療の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。褐色を基調とする虹彩の患者において、虹彩色素沈着が多く報告されているが、虹彩の変色が軽度であり、臨床所見によって発見されないことが多い。〔「重大な副作用」の項参照〕 (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十分指導すること。 (5) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。 (6) 縮瞳薬からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。 (7) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>アドレナリン ジビペフリン 塩酸塩</td><td>散瞳作用が助長されたとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr> <tr> <td>カテコールアミン枯渇薬 レセルピン等</td><td>交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、</td><td>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</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ジビペフリン 塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明	カテコールアミン枯渇薬 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、	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	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
アドレナリン ジビペフリン 塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明									
カテコールアミン枯渇薬 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、	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									

一般的 名称	ラタノプロスト／チモロールマレイン酸塩			—
		徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	性がある。	
	β遮断薬 アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩等	眼圧下降あるいはβ遮断薬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。	
	カルシウム拮抗薬 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等	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マレイン酸塩の代謝酵素である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。	
	プロスタグランジン系点眼薬 イソプロピルウノプロストン ビマトプロスト等	眼圧上昇がみられたとの報告がある。	機序不明	
4. 副作用 国内で実施された臨床試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されたのは201例中51例（25.4%）であった。主な副作用は眼刺激32例（15.9%）、点状表層角膜炎6例（3.0%）、結膜充血4例（2.0%）、角膜炎3例（1.5%）及びALT (GPT) 上昇2例（1.0%）であった（承認時までの調査の集計）。 外国で実施された臨床試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）が報告されたのは1536例中121例（7.9%）であった。主な副作用は眼刺激40例（2.6%）、結膜充血19例（1.2%）、眼痛17例（1.1%）であった（承認時までの調査の集計）。 (1) 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ので、患者を定期的に観察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床				

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	ラタノプロスト／チモロールマレイン酸塩			—
	状態に応じて投与を中止すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 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ので、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ので、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、心不全、心停止、脳虚血、脳血管障害（いずれも頻度不明）^{注)}：心ブロック、心不全、心停止、脳虚血、脳血管障害があらわれることがあるので、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ので、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：外国で報告がある、又はラタノプロスト若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 (2) その他の副作用（頻度は国内臨床試験の集計結果による）			
		5% 以上	5%未満	頻度不明 ^{注1)}
	眼	結膜	結膜炎、結膜充血	結膜濾胞、結膜障害、眼脂、結膜浮腫
		ぶどう膜		ぶどう膜炎、虹彩炎
		角膜	角膜障害（角膜炎、点状表層角膜炎、角膜びらんを含む）	角膜知覚低下、角膜浮腫、ヘルペス性角膜炎
		眼瞼	眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼瞼発赤、眼瞼色素沈着、多毛症	睫毛及びうぶ毛の変化（濃く、太く、長くなる）、睫毛乱生、眼瞼浮腫、眼瞼部皮膚障害、眼瞼下垂、眼瞼溝深化
	その他	眼刺激	眼乾燥感、視力低下	そう痒感、眼痛、眼の異物感、眼の異常感、羞明、霧視、眼充血、流涙、視覚異常、視野欠損、屈折異常、複視、白内障、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）及びそれに伴う視力低下、前房細胞析出、接触性皮膚炎、眼

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	ラタノプロスト／チモロールマレイン酸塩				—
				底黄斑部の 浮腫・混濁 ^{注 2)}	
	循環器			不整脈、動 悸、狭心症、 低血圧、高血 圧、レイノー 現象、四肢冷 感、失神	
	精神・神経 系		頭痛	重症筋無力 症の増悪、錯 感覚、感覚異 常、不眠、傾 眠、悪夢、う つ病、めま い、リビドー 減退、精神障 害（錯乱、幻 覚、不安、失 見当識、神経 過敏を含 む）、記憶喪 失、行動の変 化	
	消化器		便秘	悪心、消化不 良、口渇、下 痢、食欲不振	
	呼吸器		鼻炎	喘息、咳、肺 水腫、鼻閉、 上気道感染、 咽頭異和感	
	皮膚		発疹	そう痒感、脱 毛症、乾癬	
	代謝		高カリウム 血症	糖尿病、高コ レステロー ル血症	
	生殖器			ペイロニー 病、勃起不全	
	過敏症			血管浮腫、蕁 麻疹	
	その他		胸部不快感、 悪寒、AST (GOT) 上 昇、ALT (GPT) 上昇、 ALP 上昇、 尿糖陽性	耳鳴、胸痛、 感染、浮腫、 無力症、不 快、関節炎、 筋肉痛、関節 痛	
注 1：外国で報告がある、又はラタノプロスト若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：無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合（定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。） 5. 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。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験（妊娠ウサギ）					

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	ラタノプロスト／チモロールマレイン酸塩	—
	における器官形成期投与試験において、ラタノプロストを臨床用量の約 80 倍量 (5 µg/kg/日) 静脈内投与したことにより、流産及び後期吸収胚の発現率増加、胎児体重の減少が認められた。] (2) 授乳婦 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験 (ラット：静脈内投与) でラタノプロスト及びその代謝物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を器官形成期のラットに 500 mg/kg/日の用量で経口投与した試験で化骨遅延が、マウスに 1000 mg/kg/日、ウサギに 200 mg/kg/日の用量で経口投与した試験で死亡胎児数の増加が認められた。 7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 8. 適用上の注意 (1) 投与経路 点眼用にのみ使用すること。 (2) 薬剤交付時 次のことを患者へ指導すること。 1) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 2) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。 3) 本剤と他の点眼液を併用する場合には、5 分以上の時間をあけて点眼すること。 4) 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着している場合には、点眼前にレンズを外し、本剤を投与してから 15 分以上経過後に再装着すること。 (3) 点眼時 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。 9. その他の注意 ラタノプロストをサルに静脈内投与 (2 µg/kg) すると一過性の気道抵抗の増加が起こった。しかし、臨床用量 (1.5 µg/眼) の 7 倍量のラタノプロストを中等度の気管支喘息患者 11 例に点眼した場合、肺機能に影響はなかったとの報告がある。	
添付文書 作成年月 日	2012 年 7 月改訂	—
備考	—	—

タプロコム配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

参天製薬株式会社

1.8.1 添付文書（案）

2013 年 6 月案作成（新様式第 1 版）

緑内障・高眼圧症治療剤

劇薬、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せん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

貯 法：気密容器、遮光、室温保存

使用期限：外箱及びラベルに記載

1.8 添付文書（案）

日本標準商品分類番号
871319

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	年 月

Santen

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

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

〔組成・性状〕

販 売 名	タプコム配合点眼液	
有 効 成 分	タフルプロスト	チモロールマレイン酸塩
含量(1 mL 中)	15 µg	6.83 mg (チモロールとして 5 mg)
添 加 物	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、ベンザルコニウム塩化物、pH 調整剤	
pH	6.7 ～ 7.2	
浸 透 圧 比	1.0 ～ 1.1	
性 状	無色澄明、無菌水性点眼剤	

〔効能・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。

〔用法・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。

〔使用上の注意〕

1. 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〔類薬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〕

2. 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遮断薬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

1.8 添付文書（案）

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

2) 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	睫毛の異常（睫毛が長く、太く、多くな等）、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）

5. 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。

6. 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

眼瞼皮膚等については、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。

3. 相互作用

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 ジビペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン枯渇剤： レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β遮断剤（全身投与）： アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩	眼圧下降あるいはβ遮断薬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。

4. 副作用

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。（承認時）

1) 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

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）

- 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。

7. 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）。

8. 適用上の注意

- 投与経路：点眼用にのみ使用すること。
- 投与時：
 - 患者に対し次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。
 - 点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開眼させ結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後開眼する。
 - 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。
 - 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分以上の間隔をあけて点眼すること。
 - 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着している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼 15 分以上経過後に再装着すること。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

1.8 添付文書（案）

健康成人 32 例に、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 滴で両眼に 7 日間反復点眼し、タフルプロストの活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体及びチモロールの血漿中濃度を測定した。

本剤を反復点眼したときの血漿中タフルプロストカルボン酸体の C_{max} は、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った。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った。

本剤を 1 日 1 回 7 日間反復点眼時の薬物動態パラメータ

	タフルプロスト カルボン酸体	チモロール	
	C_{max} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
点眼 1 日目	0.02480±0.00537	1.409±0.344	6.766±1.888
点眼 7 日目	0.02223±0.01267	1.293±0.551	6.449±2.774

（平均値±標準偏差）

2. 動物における眼組織移行¹⁾

（参考：ラット）

本剤をラットに単回点眼したときのタフルプロストカルボン酸体及びチモロールの房水中濃度は、0.5%チモロール点眼液と 0.0015%タフルプロスト点眼液を 5 分間隔で併用（それぞれ単回点眼）したときと同様に推移した。

〔臨床成績〕

- 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）。²⁾

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）

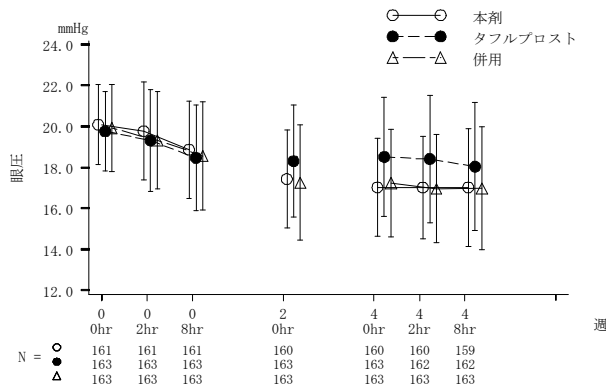


図1 眼圧の推移（平均値±標準偏差）

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）。³⁾

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）

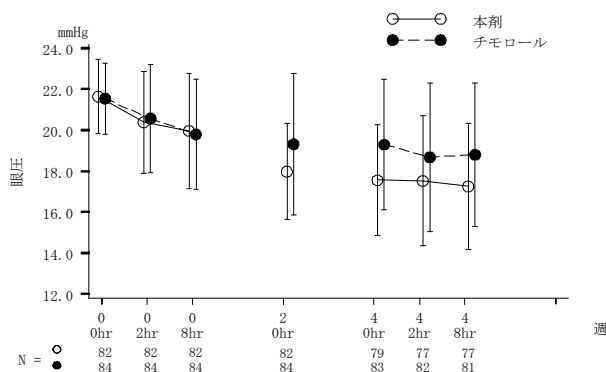


図2 眼圧の推移（平均値±標準偏差）

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

1.8 添付文書（案）

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）。⁴⁾

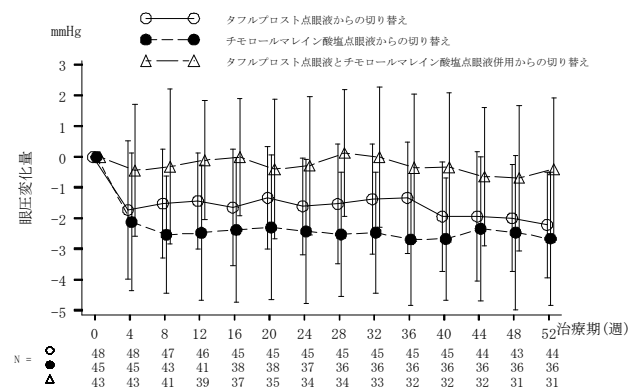


図3 治療期開始時（0 週）からの眼圧変化量（平均値±標準偏差）

〔薬効薬理〕

1. 眼圧下降作用

本剤をサルに単回点眼したとき、有意な眼圧下降作用が認められ、この作用は配合成分の各単剤（0.0015%タフルプロスト点眼液及び 0.5%チモロール点眼液）の眼圧下降作用よりも有意に強い作用であった。⁵⁾

2. 作用機序

本剤の配合成分であるタフルプロストの活性代謝物（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。両剤は異なる作用機序により眼圧下降作用を示す。

1) タフルプロスト

タフルプロストの活性代謝物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（ $K_i = 0.40 \text{ nM}$ ）を示した。サルを用いて、0.005%タフルプロスト点眼液を 1 日 1 回 3～5 日間反復点眼したときの房水動態をフルオロフォトメトリー法、Two-level constant pressure perfusion 法及び ^{125}I - ^{131}I 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。⁶⁾

2) 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⁷⁾、健康成人⁸⁾でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験⁹⁾、¹⁰⁾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。

3.眼血流に対する作用

- 1) ウサギに 0.0015%タフルプロスト点眼液を 1 日 1 回 28 日間反復点眼し、レーザースペックル法で測定したところ、視神経乳頭部組織血流量の有意な増加が認められた。¹¹⁾
- 2) 健康成人に 0.0015%タフルプロスト点眼液を単回点眼したとき、傍視神経乳頭網膜動脈の血流速度及び傍視神経乳頭網膜の組織血流量の有意な増加が認められた。¹²⁾

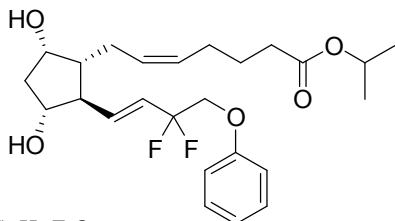
〔有効成分に関する理化学的知見〕

1) タフルプロスト

一般名：タフルプロスト（Tafluprost）

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

構造式：



分子式：C₂₅H₃₄F₂O₅

分子量：452.53

性状：無色～淡黄色の粘性液体である。

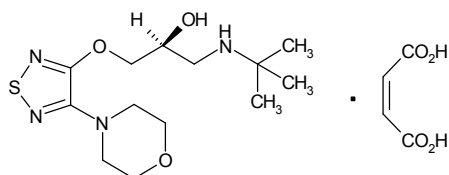
エタノール、ジエチルエーテル又はアセトニトリルに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

2) チモロールマレイン酸塩

一般名：チモロールマレイン酸塩（Timolol Maleate）

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

構造式：



分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S・C₄H₄O₄

分子量：432.49

融点：約 197℃（分解）

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

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。0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

〔包装〕

プラスチック点眼容器：2.5 mL×5 本
2.5 mL×10 本

〔主要文献及び文献請求先〕

＜主要文献＞

- 1) Comparison of ocular penetration and systemic exposure following ocular instillation of DE-111 ophthalmic solution with tafluprost and timolol given concurrently and singly to rats, 参天製薬(株)社内資料
- 2) DE-111点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたタフルプロスト点眼液及びタフルプロスト点眼液／チモロール点眼液併用との二重盲検比較試験－第Ⅲ相、検証的試験－, 参天製薬(株)社内資料
- 3) DE-111点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたチモロール点眼液との二重盲検比較試験－第Ⅲ相、検証的試験－, 参天製薬(株)社内資料
- 4) DE-111点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたオープンラベルによる長期投与試験－第Ⅲ相－, 参天製薬(株)社内資料
- 5) Effects of the topical administration of DE-111 ophthalmic solutions on intraocular pressure in ocular normotensive monkeys, 参天製薬(株)社内資料
- 6) Takagi Y. et al. : Exp. Eye Res. 78, 767 (2004)
- 7) Miichi, H. et al. : Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24 (9) : 1269 (1983)
- 8) 新家 真 他：日本眼科学会雑誌, 84 (10) : 1436 (1980)
- 9) 藤永 豊 他：眼科臨床医報, 74 (4) : 409 (1980)
- 10) 玉田康房 他：日本眼科紀要, 31 (10) : 1667 (1980)
- 11) Akaishi T. et al. : J.Ocul.Pharmacol.Ther.26, 181 (2010)
- 12) 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－, 参天製薬(株)社内資料

＜文献請求先・製品に関するお問い合わせ先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室

〒533-8651(個別郵便番号) 大阪市東淀川区下新庄 3-9-19

TEL 0120-921-839 06-6321-7056

受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

製造販売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果

〔効能・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。

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

DE-111 点眼液は、緑内障及び高眼圧症の治療を目的とした有効成分としてタフルプロストを 0.0015%、チモロール 0.5%相当量のチモロールマレイン酸塩を含有する配合点眼液である。DE-111 点眼液の眼圧下降効果を検討するために、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象にタフルプロスト点眼液 0.0015%を 4 週間投与する導入期後、DE-111 点眼液、タフルプロスト点眼液 0.0015%、又はタフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用のいずれかの投与群に無作為割付けし 4 週間投与の治療期を設定した 01111004 試験、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象にチモロール点眼液 0.5%を 4 週間投与する導入期後、DE-111 点眼液、又はチモロール点眼液 0.5%のいずれかの投与群に無作為割付けし 4 週間投与の治療期を設定した 01111005 試験、及び開放隅角緑内障あるいは高眼圧症患者を対象にタフルプロスト点眼液 0.0015%、チモロール点眼液 0.5%、又はタフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用のいずれかに無作為割付けし 4 週間投与する導入期後、それぞれの投与群から DE-111 点眼液に切り替え治療期として 52 週投与する 01111006 試験を実施した。

1) 01111004 試験（タフルプロスト点眼液 0.0015%及びタフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%（1 日 2 回点眼）の併用を対照とした試験）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における眼圧下降効果を指標として、DE-111 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間両眼点眼）の、タフルプロスト点眼液 0.0015%（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間両眼点眼）との優越性、タフルプロスト点眼液 0.0015%（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間両眼点眼）とチモロール点眼液 0.5%（1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間両眼点眼）の併用との非劣性を、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検証した。

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者のうち、導入期としてタフルプロスト点眼液 0.0015%を 4 週間点眼後の眼圧が 18 mmHg 以上の被験者を、置換ブロック法を用いて DE-111 群、タフ

ルプロスト群、又は併用群に 1:1:1 の割合で無作為に割付け、治療期 4 週間を二重盲検下で実施した。

主要評価項目である、治療期終了時（4 週又は中止時）における 0 週からの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は、DE-111 群で -2.6 ± 1.8 mmHg、タフルプロスト群で -0.9 ± 1.7 mmHg、タフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用群で -2.2 ± 1.8 mmHg であった。DE-111 点眼液とタフルプロスト点眼液 0.0015%との群間差（DE-111 群-タフルプロスト群）は -1.7 ± 0.2 mmHg、95%信頼区間は $-2.1 \sim -1.3$ mmHg であり、DE-111 点眼液のタフルプロスト点眼液 0.0015%に対する優越性が検証された（ $P < 0.001$ ）。また、タフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用との眼圧変化量の差（DE-111 群-併用群）は -0.3 ± 0.2 mmHg、95%信頼区間は $-0.7 \sim -0.1$ mmHg であり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を超えず、DE-111 点眼液のタフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%（1 日 2 回点眼）の併用に対する非劣性が検証された。

2) 01111005 試験（チモロール点眼液 0.5%を対照とした試験）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における眼圧下降効果を指標として、DE-111 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間両眼点眼）の、チモロール点眼液 0.5%（1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間両眼点眼）との優越性を、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検証した。

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者のうち、導入期としてチモロール点眼液 0.5%を 4 週間点眼後の眼圧が 20 mmHg 以上の被験者を、置換ブロック法を用いて DE-111 群又はチモロール点眼液 0.5%のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割付け、治療期 4 週間をダブルダミー法を用いた二重盲検下で実施した。

主要評価項目である、治療期終了時（4 週又は中止時）における 0 週からの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は、DE-111 点眼液で -3.2 ± 2.1 mmHg、チモロール点眼液 0.5%で -1.7 ± 2.1 mmHg であり、DE-111 点眼液とチモロール点眼液 0.5%との群間差（DE-111 群-タフルプロスト群）は -1.5 mmHg、95%信頼区間は $-2.2 \sim -0.9$ であり、DE-111 点眼液のチモロール点眼液 0.5%に対する優越性が検証された（ $P < 0.001$ ）。

3) 長期点眼時の有効性

開放隅角緑内障あるいは高眼圧症患者における DE-111 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）の安全性及び眼圧下降効果をオープンラベルによる多施設共同試験により検討した。

原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症患者を対象に、タフルプロスト点眼液 0.0015%、チモロール点眼液 0.5%、又はタフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用に 1:1:1 で無作為に割付け、導入期 4 週間をオープンラベル下で実施した後、治療期として DE-111 点眼液を 52 週間点眼した。

眼圧値は0週と比較し、4週から有意に下降し、52週までその効果は持続した。また、導入期点眼液別では、タフルプロスト点眼液 0.0015%又はチモロール点眼液 0.5%から DE-111 点眼液への切り替えでは、眼圧値は0週と比較し4週から有意な眼圧下降を示し、52週までその効果は持続した。タフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用から DE-111 点眼液への切り替えでは、すべての測定時期において、0週と比較し眼圧値の有意な変化は認められず、安定した眼圧下降効果を示した。

以上の結果より、DE-111 点眼液の緑内障及び高眼圧症に対する有効性が確認されたことから、効能・効果を「緑内障、高眼圧症」と設定した。

1.8.2.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン第3版において眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の切り替えあるいは作用機序の異なる薬剤の追加併用が推奨されている。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。本剤は有効成分としてタフルプロストとチモロールマレイン酸塩からなる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と考えられることから、効能・効果に関連する使用上の注意として、「原則として、単剤での治療を優先すること。」と設定した。

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用量・用法

〔用法・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ので、1日1回を超えて投与しないこと。

1.8.3.1.1 用法・用量の設定根拠

用量について、タフルプロストは有効性及び安全性が確認されている既承認の0.0015%とした。チモロールは0.25%及び0.5%の2濃度で承認されているが、チモロールは濃度依存的に眼圧下降効果を示すことが確認されており、0.5%との組み合わせの方がより強い眼圧下降効果を示すと推察された。非臨床試験において、チモロール点眼液 0.25%単剤、チモロール点眼液 0.5%

単剤、0.0015%/0.25%DE-111 点眼液及び DE-111 点眼液について、正常眼圧サルを用いて眼圧下降効果を比較検討した結果、単剤及び配合点眼液のいずれも 0.5%チモロールの方が 0.25%チモロールより強い眼圧下降効果を示したことから、0.0015%タフルプロスト及び 0.5%チモロール相当量のチモロールマレイン酸塩の組合せを選択した。臨床試験では、DE-111 点眼液を有効成分の各単剤と比較した試験（01111004 試験、01111005 試験）において優越性が検証され、併用と比較した試験（01111004 試験）では非劣性が検証された。安全性に関しては、サルを用いた反復投与毒性試験において、DE-111 点眼液及び各有効成分を 3 倍濃度とした

0.0045%/1.5%DE-111 点眼液の忍容性が確認され、また配合による影響は認められなかった。臨床試験では、健康成人を対象とした反復投与試験（01111002 試験）で、DE-111 点眼液の血漿中タフルプロストカルボン酸体及びチモロール濃度は、タフルプロスト点眼液 0.0015%、チモロール点眼液 0.5%、及びタフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用と比較して差異がなく、配合による薬物動態学的相互作用はないと考えられ、安全性にも問題は認められなかった。また、患者を対象とした DE-111 点眼液の各単剤及び併用と比較した試験（01111004 試験、01111005 試験）、また、長期投与試験（01111006 試験）の結果においても、安全性について特段の懸念は認められなかった。

以上のことから、0.0015%タフルプロストと 0.5%チモロール相当量のチモロールマレイン酸塩の配合が妥当であることが確認された。なお、配合剤は単剤で十分な治療効果が得られない患者に使用されることが想定され、強い眼圧下降効果が必要とされること、また、実際の臨床現場においても PG 関連薬とチモロール点眼液 0.5%が頻用されていることから、0.0015%タフルプロストと 0.5%チモロール相当量のチモロールマレイン酸塩の配合は医療ニーズに適していると考えられた。

用法について、チモロール点眼液 0.5%が 1 日 2 回点眼であるが、タフルプロスト点眼液 0.0015%が 1 日 1 回点眼であることに加え、患者のアドヒアランス向上を考え、1 日 1 回点眼と設定した。この際、配合剤ではチモロール点眼液の点眼回数が減少するため、タフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用に比べ眼圧下降効果の減弱が懸念される。このため、両有効成分の有効性を十分発揮できるよう、タフルプロスト及びチモロールの眼内移行性を各単剤点眼時より低下させることのないよう製剤設計を工夫した。01111004 試験では、1 日 1 回点眼の DE-111 点眼液の眼圧下降効果を、タフルプロスト点眼液 0.0015%（1 日 1 回）とチモロール点眼液 0.5%（1 日 2 回）の併用と比較した結果、非劣性が検証された。以上のことから、DE-111 点眼液の用法は、タフルプロスト点眼液 0.0015%とチモロール点眼液 0.5%の併用に劣らない眼圧下降効果を示した 1 日 1 回点眼が妥当であることが確認された。

1.8.3.1.2 用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

DE-111 点眼液の有効成分を含むタフルプロスト点眼液 0.0015%の用法・用量に関する使用上の注意を記載した。

1.8.4 使用上の注意及びその設定根拠

(1) 使用上の注意

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

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

〔使用上の注意〕

1.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〔類薬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〕

2.重要な基本的注意

- 1) 本剤は1 mL中にタフルプロスト15 μ g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 遮断薬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。

3. 相互作用

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 ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン枯渇剤: レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、 β 遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β 遮断剤（全身投与）: アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩	眼圧下降あるいは β 遮断薬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マレイン酸塩の代謝酵素である 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。

4. 副作用

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。（承認時）

1) 重大な副作用

- (1)虹彩色素沈着（頻度不明）^{注1}：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1}：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1}：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1}：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1}：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

2) 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、目の異常感（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	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）

5. 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。

6. 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 $\mu\text{g/kg/日}$ （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 $\mu\text{g/kg/日}$ （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 $\mu\text{g/kg/日}$ （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 $\mu\text{g/kg/日}$ （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 $\mu\text{g/kg/日}$ （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 $\mu\text{g/kg/日}$ ）

- 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。

7. 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）。

8. 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、患眼を開眼させ結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後開眼する。
- (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着している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼 15 分以上経過後に再装着すること。

（2） 使用上の注意の設定根拠

「禁忌」について

1) および 2) については、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の記載を参考に設定した。3) については、本剤の安全性を考慮し、既存薬の記載事項を参考に設定した。

「1.慎重投与」について

1) ～4) については、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の記載を参考に設定した。5) ～7) については、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 0.0015%の添付文書の記載を参考に設定した。

「2.重要な基本的注意」について

1) については、本剤がタフルプロストとチモロールマレイン酸塩を含有する配合点眼液であり、両成分の安全性に留意する必要があることを注意喚起するため設定した。2) 及び 6) については、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の記載を参考に設定した。3) ～5) 及び 7) については、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 0.0015%の添付文書の記載を参考に設定した。

「3.相互作用」について

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の記載を参考に設定した。

「4.副作用」について

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）とその発現率を記載した。また、主な副作用発現件数とその発現率を記載した。

1) 「重大な副作用」について

「虹彩色素沈着」については、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 0.0015%の添付文書の記載を参考に設定した。「眼類天疱瘡」、「気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全」、「心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害」、

「全身性エリテマトーデス」については、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の記載を参考に設定した。

2) 「その他の副作用」について

「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）を参考に頻度別に記載した。「頻度不明」の副作用については、本剤がタフルプロストとチモロールマレイン酸塩を含有するため、タフルプロスト点眼液 0.0015%およ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とし、本剤の臨床試験でもみられた副作用を除外して記載した。

「5.高齢者への投与」について

既存薬の記載事項を参考に、一般的な注意事項として設定した。

「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」について

本剤がタフルプロストとチモロールマレイン酸塩を含有するため、タフルプロスト点眼液 0.0015%およ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設定した。

「7.小児等への投与」について

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への使用経験はないことから設定した。

「8.適用上の注意」について

1) 及び 2) の (1) については、点眼剤の一般的な適用上の注意であることから設定した。2) の (2) については、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の記載を参考に設定した。2) の (3) については、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 0.0015%の添付文書の記載を参考に設定した。2) の (4) については、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設定した。2) の (5) については、タフルプロスト点眼液 0.0015%の添付文書の記載を参考に設定した。

タプロコム配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

参天製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 タフルプロストの一般的名称

タフルプロストの INN、JAN 及び化学名は以下のとおりである。

(1) INN

Tafluprost

(2) JAN

日本名：タフルプロスト

英名：Tafluprost

(3) 化学名

化学名：(5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(1E)-3, 3-ジフルオロ-4-フェノキシ-1-ブテニル]-3, 5-ジヒドロキシシクロペンチル]-5-ヘプテン酸 1-メチルエチル

1.9.2 チモロールマレイン酸塩の一般的名称

チモロールマレイン酸塩の INN、JAN 及び化学名は以下のとおりである。

(1) INN

Timolol maleate

(2) JAN

日本名：チモロールマレイン酸塩

英名：Timolol maleate

(3) 化学名

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

タプロコム配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

参天製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名						
構 造 式						
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					
劇薬等の指定						
市販名および有効成分・分量	製剤：タプコム配合点眼液 〔1 mL 中にタフルプロスト ¹⁾ 15 μg、チモロールマレイン酸塩 ²⁾ 6.83 mg（チモロールとして 5 mg）含有〕					
毒 性	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	サル	13 週間	点眼	0.0015%/0.5%、 0.0045%/1.5%、 0.0045%/0%、 0%/1.5%DE-111 点眼液、1 日 2 回	0.0045%/1.5% DE-111 点眼液	虹彩色調変化（暗色化） （0.0015%/0.5%、 0.0045%/1.5%、 0.0045%/0%DE-111 点眼液）
副 作 用	副作用発現率		93/379 =24.5%		臨床検査異常発現率 3/379 =0.8%	
	副作用の種類		件数		臨床検査異常の種類 件数	
	睫毛の成長		33		尿糖上昇 1	
	結膜充血		23		白血球数減少 1	
	点状角膜炎		19		尿ウロビリノーゲン上昇 1	
	眼充血		9			
	眼瞼色素沈着		9			
	眼刺激		8			
会 社	参天製薬株式会社 製剤：製造					

1) タフルプロスト：毒薬（ただし、1 mL 中タフルプロストとして 15 µg 以下を含有する点眼剤は劇薬）に指定されている。

2) チモロールマレイン酸塩：劇薬（ただし、チモロールとして 0.5%以下を含有する点眼剤を除く）に指定されている。

タプロコム配合点眼液

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

参天製薬株式会社

第3部（品質）	
タフルプロストの原薬等登録原簿の添付資料	
CTD 第3部 品質に関する文書 開示パート 第4版 (旭硝子株式会社)	
3.2.S.1	一般情報（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.1.1	名称（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.1.2	構造（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.1.3	一般特性（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.2	製造（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.2.1	製造業者（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.3	特性（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.3.2	不純物（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.4	原薬の管理（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.4.2	試験方法（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.4.3	試験方法のバリデーション（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.4.4	ロット分析（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.5	標準品又は標準物質（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.6	容器及び施栓系（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.7	安定性（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
3.2.S.7.3	安定性データ（タフルプロスト、旭硝子株式会社）
TIMOLOL MALEATE	
DRUG MASTER FILE Applicant Part ()	
3.2.S.1	General Information (Timolol Maleate,)
3.2.S.1.1	Nomenclature (Timolol Maleate,)
3.2.S.1.2	Structure (Timolol Maleate,)
3.2.S.1.3	General Properties (Timolol Maleate,)
3.2.S.2	Manufacture (Timolol Maleate,)
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) (Timolol Maleate,)

第3部（品質）	
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.2.3	Control of Materials (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.3	Characterisation (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.3.2	Impurities (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.4	Control of Drug Substance (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.4.1	Specification (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.4.2	Analytical Procedures (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.4.4	Batch Analyses (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.4.5	Justification of Specification (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.5	Reference Standards or Materials (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.6	Container Closure System (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.7	Stability (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment (Timolol Maleate, █████)
3.2.S.7.3	Stability Data (Timolol Maleate, █████)
品質に関する文書 DE-111 点眼液 ██████, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 [試験期間：████ 年 █ 月～████ 年 █ 月]	
3.2.P.1	製剤及び処方（DE-111 点眼液）
3.2.P.2	製剤開発の経緯（DE-111 点眼液）
3.2.P.2.1	製剤成分
3.2.P.2.2	製剤
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯
3.2.P.2.4	容器及び施栓系
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性
3.2.P.3	製造（DE-111 点眼液）
3.2.P.3.1	製造者

第3部（品質）	
3.2.P.3.2	製造処方
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価
3.2.P.4	添加剤の管理（DE-111 点眼液）
3.2.P.4.1	規格及び試験方法
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤
3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.P.5	製剤の管理（DE-111 点眼液）
3.2.P.5.1	規格及び試験方法
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.P.5.4	ロット分析
3.2.P.5.5	不純物の特性
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性
3.2.P.6	標準品又は標準物質（DE-111 点眼液）
3.2.P.7	容器及び施栓系（DE-111 点眼液）
3.2.P.8	安定性（DE-111 点眼液）
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.P.8.3	安定性データ
3.2.A	その他（DE-111 点眼液）
3.2.R	各極の要求資料（DE-111 点眼液）

第3部（品質）		報告書番号
3.2.S.4-001	チモロールマレイン酸塩の分析 ■■■■■, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	376Wg010
3.2.P.5-001	DE-111 点眼液中タフルプロスト定量及び類縁物質測定法バリデー ション ■■■■■, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	376Wf300
3.2.P.5-002	DE-111 点眼液中チモロール定量及び類縁物質測定法バリデー ション ■■■■■, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	559Wf100
3.2.P.5-003	DE-111 点眼液のベンザルコニウム塩化物定量法バリデーショ ン ■■■■■, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	559Wf080
3.2.P.8-001	DE-111 点眼液の長期保存試験（12ヵ月まで） ■■■■■, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	376Wg080
3.2.P.8-002	DE-111 点眼液の加速試験 ■■■■■, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	376Wg080
3.2.P.8-003	DE-111 点眼液の中間的試験 ■■■■■, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	376Wg080
3.2.P.8-004	DE-111 点眼液の苛酷試験（光安定性） ■■■■■, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	376Wg200
3.2.P.8-005	DE-111 点眼液の苛酷試験（熱安定性） ■■■■■, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	376Wh020
3.2.P.8-006	DE-111 点眼液の長期保存試験（24ヵ月まで） ■■■■■, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	376Wg080

第 3 部 (参考文献)	
3.3-001	Kyyrönen K, Urtti A. Effects of epinephrine pretreatment and solution pH on ocular and systemic absorption of ocularly applied timolol in rabbits. J Pharm Sci. 1990; 79: 688-91.

第4部（薬理試験）		報告書番号
4.2.1.1-001	Adjunctive ocular hypotensive effects of 0.0015% AFP-168 and 0.5% timolol maleate in ocular normotensive monkeys ■■■■ et al.（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	299GZ020 (※)
4.2.1.1-002	Effects of the topical administration of DE-111 ophthalmic solutions on intraocular pressure in ocular normotensive monkeys ■■■■, et al.（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	299Qf080
4.2.1.1-003	正常眼圧サルにおける DE-111 点眼ならびに 0.0015%タフルプロストおよび 0.5%チモロールマレイン酸塩の併用同時点眼の眼圧下降作用の比較 ■■■ ■■, ほか（参天製薬株式会社）社内資料 〔試験期間：■■■年■月～■■■年■月〕	299Qh040

※当該報告書は、2006年7月に参天製薬株式会社が製造販売承認申請した「タプロス点眼液 0.0015%」の添付資料（評価資料：4.2.1.1-007）と同じものである。

第4部（薬物動態試験）		報告書番号
4.2.2.1-001	LC-MS/MS を用いたラット血漿及び房水中タフルプロストカルボン酸及びチモロール濃度測定法のバリデーション (111Le14A) [試験期間： 年 月～ 年 月] （参天製薬株式会社）社内資料	111Le14A
4.2.2.1-002	LC-MS/MS を用いたサル血漿中 AFP-172 および Timolol の定量法バリデーション (444Le03A) [試験期間： 年 月～ 年 月] （参天製薬株式会社）社内資料	444Le03A
4.2.2.1-003	LC-MS/MS を用いたラット房水中 AFP-172 および Timolol の定量法バリデーション (444Le07A) [試験期間： 年 月～ 年 月] （参天製薬株式会社）社内資料	444Le07A
4.2.2.1-004	Validation of an analytical procedure for the determination of AFP-172 and timolol in primate plasma using supported liquid extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (LC-MS/MS) () （ ）社内資料 [試験期間： 年 月～ 年 月]	
4.2.2.2-001	Comparison of ocular penetration and systemic exposure following ocular instillation of DE-111 ophthalmic solution with tafluprost and timolol given concurrently and singly to rats (111Lf01A) [試験期間： 年 月～ 年 月] （参天製薬株式会社）社内資料	111Lf01A
4.2.2.3-001	タフルプロスト及びチモロール点眼液の併用点眼時の眼内動態－併用間隔の違いによるラット眼房水移行性への影響－ (444Lh02B) [試験期間： 年 月～ 年 月] （参天製薬株式会社）社内資料	444Lh02B

第 4 部（毒性試験）		報告書番号
4.2.3.2-001	DE-111 ophthalmic solution 13-week ocular toxicity study in the cynomolgus monkey (study number [REDACTED]) [REDACTED], et al. ([REDACTED], [REDACTED]) 社内資料 [試験期間：[REDACTED] 年 [REDACTED] 月～[REDACTED] 年 [REDACTED] 月]	[REDACTED]

第4部（参考文献）	
4.3-001	緑内障診療ガイドライン（第3版）．日本眼科学会雑誌．2012;116(1):3-46.
4.3-002	The Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.
4.3-003	The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol. 1998;126:487-97.
4.3-004	The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 1998;126:498-505.
4.3-005	参天製薬株式会社. タプロス®点眼液 0.0015% 添付文書. 2011年10月改訂(第3版)
4.3-006	生島 徹, 森 和彦, 石橋 健, 池田陽子, 成瀬繁太, 穂園由佳子, ほか. 京都府立医科大学眼科学教室. アンケート調査による緑内障患者のコンプライアンスと背景因子との関連性の検討. 日本眼科学会雑誌. 2006;110(7):497-503.
4.3-007	MacKean JM, Elkington AR. Compliance with treatment of patients with chronic open-angle glaucoma. Br J Ophthalmol. 1983;(67):46-9.
4.3-008	参天製薬株式会社. 2.4 非臨床試験の概括評価. タフルプロスト点眼液 0.0015%申請資料概要. p.10-7.
4.3-009	Edeki TI, He H, Wood AJJ. Pharmacogenetic explanation for excessive β -blockade following timolol eye drops: Potential for oral-ophthalmic drug interaction. JAMA. 1995;274(20):1611-3.
4.3-010	田原一二, 石崎高志. β 遮断剤, timolol maleate の臨床薬理. 薬理と治療. 1978;6(2):385-97.
4.3-011	参天製薬株式会社. 2.6.2 非臨床概要. タフルプロスト点眼液 0.0015%申請資料概要.
4.3-012	Sharif NA, Xu SX, Crider JY, McLaughlin M, Davis TL. Levobetaxolol (Betaxon TM) and other β -adrenergic antagonists: Preclinical pharmacology, IOP-lowering activity and sites of action in human eyes. J Ocul Pharmacol Ther. 2001;17(4):305-17.
4.3-013	Tanabe K, Maki E, Naruse T. Studies on cardiovascular effects of timolol maleate. 応用薬理 1979;17(3):455-67.
4.3-014	Hall RA, Robson RD, Share NN. Timolol maleate, a new β -adrenergic receptor blocking agent. Arch Int Pharmacodyn. 1975;213:251-63.

第 4 部 (参考文献)	
4.3-015	Wasson BK, Scheigetz J, Rooney CS, Hall RA, Share NN, VandenHeuvel WJA, et al. Urinary metabolites of timolol from humans and laboratory animals. Syntheses and β -adrenergic blocking activities. J Med Chem. 1980;23(11):1178-84.
4.3-016	Alvan G, Calissendorff B, Seideman P. Absorption of ocular timolol. Clin Pharmacokinet. 1980;5(1):95-100.

第 5 部（臨床試験）		報告書番号
5.3.1.4-001	Validation of an LC/MS/MS method for the determination of AFP-172 and Timolol in human plasma () [試験期間： 年 月～ 年 月]	
5.3.3.1-001	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－ [試験期間： 年 月～ 年 月]	01111002
5.3.3.1-002	薬物動態検討報告書（治験実施計画書番号 01111002：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－） [試験期間： 年 月～ 年 月]	－
5.3.3.1-003	Determination of AFP-172 and timolol in human plasma – Clinical pharmacology study of DE-111 ophthalmic solution in healthy adult male subjects – phase I – (Protocol No. 01111002) – () [試験期間： 年 月～ 年 月]	
5.3.5.1-001	DE-111 点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたタフルプロスト点眼液及びタフルプロスト点眼液／チモロール点眼液併用との二重盲検比較試験－第Ⅲ相、検証的試験－ [試験期間： 年 月～ 年 月]	01111004
5.3.5.1-002	DE-111 点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたチモロール点眼液との二重盲検比較試験－第Ⅲ相、検証的試験－ [試験期間： 年 月～ 年 月]	01111005
5.3.5.2-001	DE-111 点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたオープンラベルによる長期投与試験－第Ⅲ相－ [試験期間： 年 月～ 年 月]	01111006
5.3.5.2-002	DE-111 点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたオープンラベルによる長期投与試験－第Ⅲ相－（52 週） [試験期間： 年 月～ 年 月]	01111006
5.3.5.3-001	統計解析報告書 DE-111 点眼液 CTD 用追加解析	－
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	－

第 5 部（参考文献）	
5.4-001	緑内障診療ガイドライン（第 3 版）. 日本眼科学会雑誌. 2012;116:3-46.
5.4-002	中江公裕, 増田寛次郎, 妹尾 正, 小暮文雄, 澤 充, 金井 淳, ほか. わが国における視覚障害の現状. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究班平成 17 年度研究報告書. 2006;263-7.
5.4-003	Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.; The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Prevalence of Primary Open-Angle Glaucoma in Japanese. The Tajimi Study. Ophthalmology. 2004;111:1641-8.
5.4-004	Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al.; The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi Study Report 2. Prevalence of Primary Angle Closure and Secondary Glaucoma in a Japanese Population . Ophthalmology. 2005;112:1661-9.
5.4-005	The Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.
5.4-006	The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol. 1998;126:487-97.
5.4-007	The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 1998;126:498-505.
5.4-008	井上賢治, 塩川美菜子, 増本美枝子, 野口 圭, 澤田英子, 南雲はるか, ほか. 多施設による緑内障患者の実態調査 2009 年度版－薬物治療－. あたらしい眼科. 2011;28(6):874-8.
5.4-009	生島 徹, 森 和彦, 石橋 健, 池田陽子, 成瀬繁太, 穂園由佳子, ほか. 京都府立医科大学眼科学教室. アンケート調査による緑内障患者のコンプライアンスと背景因子との関連性の検討. 日本眼科学会雑誌. 2006;110(7):497-503.
5.4-010	阿部春樹. 薬物療法－コンプライアンスを良くするには－. あたらしい眼科. 1999;16(7)907-12.
5.4-011	浅田博之, 七條（高岡）優子, 中村雅胤, 木村章男. 0.0015%タフルプロスト点眼液のベンザルコニウム塩化物濃度の最適化検討－眼表面安全性と保存効力の視点から－. 薬学雑誌. 2010;130(6):867-71.

第 5 部（参考文献）	
5.4-012	Diestelhorst M, Larsson LI; The European Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12 week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2004;88:199-203.
5.4-013	柏木賢治. 検査法 1. 眼圧検査. In 北澤克明, editor. 緑内障. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2004. p.93-116.
5.4-014	Wilensky JT. The role of diurnal pressure measurements in the management of open angle glaucoma. Current Opinion in Ophthalmology. 2004;15:90-2.
5.4-015	Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large Diurnal Fluctuations in Intraocular Pressure Are an Independent Risk Factor in Patients With Glaucoma. J Glaucoma. 2000;9:134-42.
5.4-016	参天製薬株式会社. 2.7.6 臨床概要 個々の試験のまとめ. タフルプロスト点眼液 0.0015% 申請資料概要. p.207-55.
5.4-017	参天製薬株式会社. 2.7.6 臨床概要 個々の試験のまとめ. タフルプロスト点眼液 0.0015% 申請資料概要. p.321-60.
5.4-018	富所敦男, 新家眞. 薬物療法 4. 交感神経遮断薬. In 北澤克明, editor. 緑内障. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2004. p.330-44.
5.4-019	van der Valk R, Webers CAB, Schouten JSAG, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular Pressure-Lowering Effects of All Commonly Used Glaucoma Drugs. Ophthalmology. 2005;112:1177-85.
5.4-020	参天製薬株式会社. 2.7.6 臨床概要 個々の試験のまとめ. タフルプロスト点眼液 0.0015% 申請資料概要. p.80-108.
5.4-021	北澤克明, 東 郁郎, 塚原重雄, 米虫節夫. 1 日 1 回点眼製剤 Timolol GS 点眼液－チモロール点眼液 1 日 2 回点眼との臨床第Ⅲ相比較試験－. あたらしい眼科. 1996 ; 13(1)143-54.
5.4-022	Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol Dose Response and Duration of Action. Arch Ophthalmol. 1977;95:605-7.
5.4-023	高瀬正弥, 北澤克明, 東 郁郎. Timolol および pilocarpine の眼に及ぼす影響に関する比較. 眼科臨床医報. 1980;74(9):92-104.
5.4-024	三島済一, 東 郁郎, 相沢芙東, 高橋信夫, 田中泰雄, 岩田和雄, ほか. Pilocarpin により眼圧調整されている高眼圧症および原発開放隅角緑内障患者に対する timolol の臨床評価－二重盲検試験による検討－. 臨床評価. 1980;8(3):789-820.
5.4-025	参天製薬株式会社. タプロス®点眼液 0.0015%添付文書. 2011 年 10 月改訂（第 3 版）

第 5 部（参考文献）	
5.4-026	参天製薬株式会社, MSD 株式会社.チモプトール [®] 点眼液 0.25%/チモプトール [®] 点眼液 0.5%添付文書. 2010 年 10 月改訂（第 10 版）
5.4-027	参天製薬株式会社. 2.7.4 臨床的安全性の概要. タフルプロスト点眼液 0.0015% 申請資料概要. p.14-21.
5.4-028	Okeke CO, Quigley HA, Jampel HD, Ying G, Plyler RJ, Jiang Y, et al. Interventions Improve Poor Adherence with Once Daily Glaucoma Medications in Electronically Monitored Patients. Ophthalmology. 2009;116(12);191-99.