

プロスタグランジンF_{2α}誘導体/β遮断薬配合
緑内障・高眼圧症治療剤

処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋に
より使用すること

トラチモ®配合点眼液「ニットー」

TraTimo® Combination Ophthalmic Solution「NITTO」

トラボプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液

貯法: 遮光、室温保存、気密容器
使用期限: 外箱及びラベルに表示(2年)

承認番号	23100AMX00195000
薬価収載	2019年6月
販売開始	2019年6月

【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	トラチモ配合点眼液「ニットー」
有効成分	トラボプロスト
	日局 チモロールマレイン酸塩
含量(1mL中)	トラボプロスト:0.04mg
	日局 チモロールマレイン酸塩:6.8mg (チモロールとして5.0mg)
添加物	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、プロピレングリコール、ホウ酸、D-マンニトール、塩化ナトリウム、20%塩酸ポリヘキサニド液、pH調節剤
剤形	水性点眼剤(無菌製剤)
pH	6.5~7.0
浸透圧比	0.9~1.1
性状	無色~淡黄色澄明の水性点眼剤

【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[う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1mL中にトラボプロスト0.04mgとチモロールマレイン酸塩6.8mg(チモロールとして5.0mg)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 竭剤: 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-遮断作用を相対的に増強する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤（全身投与）： アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール	眼圧下降あるいはβ-遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
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ロールの代謝酵素であるP450（CYP2D6）を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
オミデネパグ イソプロピル	チモロールマレイン酸塩との併用例で結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められた。	機序不明

4. 副作用

生物学的同毒性試験において、副作用は140例中16例（11.4%）に認められた。副作用は結膜充血（8.6%）、点状角膜炎（1.4%）、視神経乳頭出血（0.7%）、眼瞼色素沈着（0.7%）、虹彩炎（0.7%）、視野欠損（0.7%）であった¹⁾。

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用発現頻度は不明である。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 虹彩色素沈着：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。
- 眼類天疱瘡：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。
- 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全：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。
- 心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害：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。
- 全身性エリテマトーデス：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。

種類\頻度	頻度不明
眼	充血（眼充血、結膜充血）、眼そう痒症、眼刺激、眼痛、眼の異物感、点状角膜炎、眼乾燥、羞明、眼瞼そう痒症、眼部不快感、虹彩炎、霧視、瞼板腺炎、眼周囲の多毛化、睫毛の成長、睫毛剛毛化、睫毛乱生、睫毛変色、睫毛重生、睫毛色素過剰、眼の異常感、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、結膜浮腫、結膜濾胞、結膜出血、角膜障害（角膜上皮障害）、角膜炎、角膜びらん、角膜知覚低下、角膜着色、乾性角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注1)} 、眼脂、眼瞼色素沈着、眼瞼浮腫、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）、眼瞼紅斑、眼瞼下垂、眼瞼溝深化 ^{注2)} （上眼瞼がくぼむ、二重瞼になる等）、眼瞼縁痂皮、複視、視力障害、黄斑浮腫、視力低下、眼精疲労、前房のフレア、前房内細胞、眼部腫脹、流涙増加、白内障、眼部単純ヘルペス
精神神経系	感覚異常、頭痛、めまい、重症筋無力症の増悪、抑うつ、悪夢、不眠症、不安
循環器	徐脈、レイノー現象、四肢冷感、低血圧、失神、浮腫、動悸、高血圧、不整脈
呼吸器	咳嗽、喘息、鼻炎（アレルギー性鼻炎を含む）
消化器	下痢、消化不良、悪心、口渇、腹痛
皮膚	発疹、アレルギー性皮膚炎、接触性皮膚炎
その他	脱力感、倦怠感、不快、胸部不快感、耳鳴、筋肉痛、過敏症、胸痛、味覚異常、筋骨格痛、前立腺特異性抗原増加

注1) 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合（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）。

注2) 頻度については、9. その他の注意参照。

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ため、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。トラボプロストの動物実験において、妊娠ラットに10μg/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1μg/kg/日（臨床用量^{*}の25倍）を皮下投与又は妊娠ラットに10μg/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0.1μg/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0.12μg/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（0.025ng/mL＝0.05nmol/L）の約6倍以上の濃度（0.3nmol/L）で、用量依存的な子宮収縮作用が認められた。また、チモロールマレイン酸塩の動物実験において、器官形成期のラットに500mg/kg/日を経口投与した場合に化骨遅延、マウスに1,000mg/kg/日又はウサギに200mg/kg/日を経口投与した場合に死亡胎児数の増加が認められている。]

※) トラボプロスト0.004%を体重50kgの患者に1回1滴（25μL）を両眼に投与したと仮定して算出された投与量（0.04μg/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。

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) 点眼するとき、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のうに点眼し、1～5分間閉瞼して涙のう部を圧迫させた後、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) 点眼するとき、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。

9. その他の注意

本剤の成分であるトラボプロストにおいて、高い頻度で眼瞼溝深化が発現することが文献等で報告されている²⁾。

【薬物動態】¹⁾

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者において、導入期に先発医薬品を2～5週間点眼後、トラチモ配合点眼液「ニットー」または標準製剤（デュオトラバ配合点眼液）を、部分遮蔽、クロスオーバー法により、両眼に1日1回、1回1滴、1期あたり5週間反復点眼し、眼圧値を測定した試験（生物学的同等性試験）にて、第I期治療期5週の血漿中チモロール濃度を測定した結果、両剤に差はみられなかった。

【薬効薬理】

<ウサギを用いた眼組織内濃度測定>³⁾

トラチモ配合点眼液「ニットー」及び標準製剤（デュオトラバ配合点眼液）をウサギに単回点眼投与し、投与後15、30、60、120及び240分の虹彩-毛様体中薬物濃度を測定した結果、両剤の各有効成分の虹彩-毛様体への移行性に大きな差はなかった。

<生物学的同等性試験>¹⁾

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者において、導入期に先発医薬品を2～5週間点眼後、トラチモ配合点眼液「ニットー」または標準製剤（デュオトラバ配合点眼液）を、部分遮蔽、クロスオーバー法により、両眼に1日1回、1回1滴、1期あたり5週間反復点眼し、眼圧値を測定した。得られたパラメータ（治療期10時（点眼直前）におけるベースライン（先発医薬品を2～5週間点眼後の眼圧値）からの眼圧変化量）について95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、同等の許容域±1.0mmHgの範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

眼圧値の比較 (mmHg)

	トラチモ配合点眼液「ニットー」 [#]	標準製剤（デュオトラバ配合点眼液） ^{##}
ベースライン10時 ^{###}	14.128±2.549	
治療期10時（治療期4週及び5週の平均）	14.133±2.674	14.160±2.704
眼圧変化量	-0.004±1.360	0.011±1.306
投与群間差 [95%信頼区間]	-0.0230 [-0.215~0.169]	

(平均値±標準偏差、[#]n=137、^{##}n=136、^{###}n=139)

<作用機序>

1. トラボプロスト⁴⁾

FP受容体に対して選択的に作用するフルアゴニストであり、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの房水の流出を促進することにより眼圧下降効果がもたらされると考えられている。

2. チモロールマレイン酸塩⁵⁾

アドレナリンβ受容体の非選択的遮断薬。身体各所でβ受容体刺激効果を抑制する。降圧作用の主たる機序は、β₁受容体遮断作用に起因する心拍出量減少とレニン分泌の抑制と考えられている。内因性交感神経興奮様作用も膜安定化作用もない。

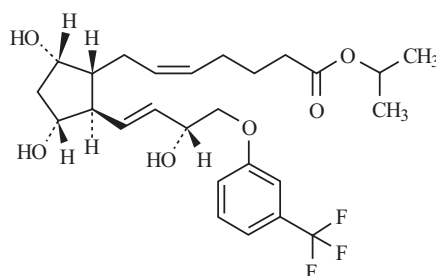
【有効成分に関する理化学的知見】

1. トラボプロスト

一般名: トラボプロスト (Travoprost)

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

構造式:



分子式: C₂₆H₃₅F₃O₆

分子量: 500.55

性状: トラボプロストは無色～淡黄色澄明の粘性のある液である。

アセトニトリル及びエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

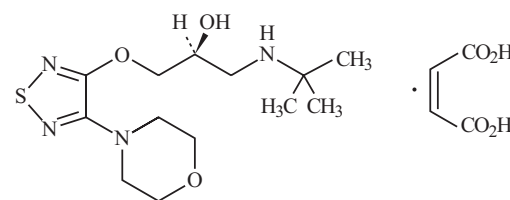
旋光度〔α〕_D²⁵: +52～+58°（0.2g、エタノール（99.5）、10mL、100mm）

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

性状: チモロールマレイン酸塩は白色～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。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

融点: 約197°C（分解）

【取扱い上の注意】

<安定性試験>⁶⁾

最終包装形態を用いた長期保存試験（25°C、相対湿度60%、24ヵ月）の結果、トラチモ配合点眼液「ニットー」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。

【包装】

トラチモ配合点眼液「ニットー」: 2.5mL×5本

【主要文献】

- 1) 東亜薬品株式会社:トラチモ配合点眼液「ニットー」の生物学的同等性試験 (社内資料)
- 2) Maruyama K, et al. : J. Glaucoma, 23 (3), 160-163 (2014)
- 3) 東亜薬品株式会社:トラチモ配合点眼液「ニットー」の非臨床薬物動態試験 (社内資料)
- 4) 野澤茜 他:医薬ジャーナル, 47 (S1), 587 (2011)
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書 (廣川書店), C-3131 (2016)
- 6) 東亜薬品株式会社:トラチモ配合点眼液「ニットー」の安定性試験 (社内資料)

【文献請求先】

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下さい。

日東メディック株式会社 おくすり相談窓口
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24
電話:03-3523-0345
FAX:03-3523-0346

発売元

日東メディック株式会社
富山県富山市八尾町保内1-14-1

製造販売元

東亜薬品株式会社
富山県富山市水橋開発277番10