

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

緑内障・高眼圧症治療剤

タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液

劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

タフチモ配合点眼液「日点」

TAFTIMO COMBINATION OPHTHALMIC SOLUTION 「NITTEN」

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1mL中 タフルプロスト 15 μ g 日局チモロールマレイン酸塩 6.83mg（チモロールとして 5mg）
一般名	和名：タフルプロスト（JAN）、チモロールマレイン酸塩 洋名：Tafluprost（JAN）、Timolol Maleate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年2月17日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：発売準備中
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ロートニッテン株式会社 販売元：わかもと製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション TEL：03-3279-0379 FAX：03-3279-1272 医療関係者向けホームページ： https://www.wakamoto-pharm.co.jp/

本IFは2025年2月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	10. 特定の背景を有する患者	14
1. 開発の経緯	1	11. その他	14
2. 製品の治療学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
3. 製品の製剤学的特性	1	1. 警告内容とその理由	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	2. 禁忌内容とその理由	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	15
6. RMPの概要	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	15
II. 名称に関する項目	2	5. 重要な基本的注意とその理由	15
1. 販売名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	16
2. 一般名	2	7. 相互作用	17
3. 構造式又は示性式	2	8. 副作用	18
4. 分子式及び分子量	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
5. 化学名（命名法）又は本質	3	10. 過量投与	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	11. 適用上の注意	19
III. 有効成分に関する項目	4	12. その他の注意	19
1. 物理化学的性質	4	IX. 非臨床試験に関する項目	20
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 薬理試験	20
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 毒性試験	20
IV. 製剤に関する項目	6	X. 管理的事項に関する項目	21
1. 剤形	6	1. 規制区分	21
2. 製剤の組成	6	2. 有効期間	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	3. 包装状態での貯法	21
4. 力価	6	4. 取扱い上の注意	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	5. 患者向け資材	21
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 同一成分・同効薬	21
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	7. 国際誕生年月日	21
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	21
9. 溶出性	7	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	21
10. 容器・包装	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	21
11. 別途提供される資材類	7	11. 再審査期間	21
12. その他	7	12. 投薬期間制限に関する情報	21
V. 治療に関する項目	8	13. 各種コード	21
1. 効能又は効果	8	14. 保険給付上の注意	21
2. 効能又は効果に関連する注意	8	XI. 文献	22
3. 用法及び用量	8	1. 引用文献	22
4. 用法及び用量に関連する注意	8	2. その他の参考文献	22
5. 臨床成績	8	XII. 参考資料	22
VI. 薬効薬理に関する項目	11	1. 主な外国での発売状況	22
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	2. 海外における臨床支援情報	22
2. 薬理作用	11	XIII. 備考	23
VII. 薬物動態に関する項目	12	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	23
1. 血中濃度の推移	12	2. その他の関連資料	23
2. 薬物速度論的パラメータ	12		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	13		
4. 吸収	13		
5. 分布	13		
6. 代謝	13		
7. 排泄	14		
8. トランスポーターに関する情報	14		
9. 透析等による除去率	14		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タフルプロストはプロスタグランジンF_{2α}誘導体であり、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進することにより眼圧下降作用を示す。一方、チモロールマレイン酸塩は非選択的β受容体遮断薬であり、房水産生を抑制することにより眼圧下降作用を示す。

タフチモ配合点眼液「日点」は、タフルプロスト及びチモロールマレイン酸塩を有効成分とする緑内障・高眼圧症治療剤である。規格及び試験方法を設定し、加速試験を行い、後発医薬品として2025年2月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は1日1回の緑内障・高眼圧症治療剤である。

(2) タフルプロスト、チモロールマレイン酸塩を配合し、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進と房水産生抑制により眼圧を下降させる。

(VI. 2. (1) 作用部位・作用機序 の項 参照)

(3) タブコム配合点眼液と物理化学的性質が近似することから、生物学的に同等とみなされた。

(VII. 11. その他 の項 参照)

(4) タフルプロスト点眼液の重大な副作用として虹彩色素沈着、チモロールマレイン酸塩点眼液の重大な副作用として、眼類天疱瘡、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、心ブロック、うっ血性心不全、心停止、脳虚血、脳血管障害、全身性エリテマトーデスが報告されている。

(VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 の項 参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タフチモ配合点眼液「日点」

(2) 洋名

TafTimo Combination Ophthalmic Solution 「Nitten」

(3) 名称の由来

ブランド名（一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の登録商標）、剤形及び製造販売元の社名

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

タフルプロスト (JAN)

チモロールマレイン酸塩 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Tafluprost (JAN、INN)

Timolol Maleate (JAN)

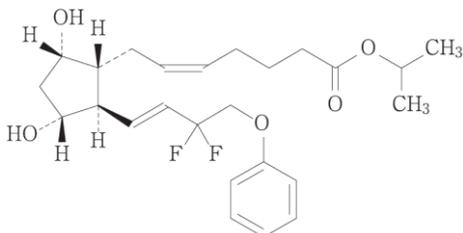
(3) ステム

タフルプロスト：プロスタグランジン薬：-prost

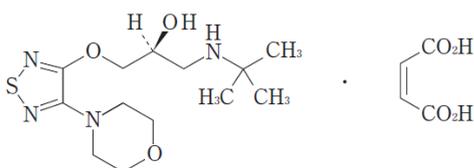
チモロールマレイン酸塩：β遮断薬：-olol

3. 構造式又は示性式

〈タフルプロスト〉



〈チモロールマレイン酸塩〉



4. 分子式及び分子量

〈タフルプロスト〉

分子式：C₂₅H₃₄F₂O₅

分子量：452.53

〈チモロールマレイン酸塩〉

分子式：C₁₃H₂₄N₄O₃S・C₄H₄O₄

分子量：432.49

5. 化学名（命名法）又は本質

〈タフルプロスト〉

Isopropyl (5*Z*)-7- {(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2 -[(1*E*)- 3,3-difluoro-4-phenoxybut-1-enyl] -3,5-dihydroxycyclopentyl}
hept-5-enoate (IUPAC)

〈チモロールマレイン酸塩〉

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

〈タフルプロスト〉

特になし

〈チモロールマレイン酸塩〉

別名：マレイン酸チモロール

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

<タフルプロスト>

無色～淡黄色の粘稠性のある液である。

<チモロールマレイン酸塩>¹⁾

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

<タフルプロスト>

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
エタノール (99.5)	極めて溶けやすい
水	ほとんど溶けない

<チモロールマレイン酸塩>¹⁾

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
酢酸 (100)	溶けやすい
水	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	やや溶けやすい
0.1mol/L塩酸試液	溶ける

(3) 吸湿性

<チモロールマレイン酸塩>²⁾

80%RHの条件下で若干の水分増加がみられたが、力価等に変化なし。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

<チモロールマレイン酸塩>¹⁾

約197°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

<チモロールマレイン酸塩>²⁾

pKa (-NH²⁺) : 約 9.2

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

<タフルプロスト>

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +17.0～+25.0°（脱残留溶媒及び脱水物に換算したもの0.1g、エタノール (99.5)、20mL、100mm）

<チモロールマレイン酸塩>¹⁾

pH3.8～4.3 : 本品1.0gを水20mLに溶かした液

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

〈タフルプロスト〉

赤外吸収スペクトル測定法

液体クロマトグラフィー

〈チモロールマレイン酸塩〉

日局「チモロールマレイン酸塩」による

定量法

〈タフルプロスト〉

液体クロマトグラフィー

〈チモロールマレイン酸塩〉

日局「チモロールマレイン酸塩」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の水性の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.7～7.2

浸透圧比：1.0～1.1

(5) その他

無菌製剤である

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1mL中タフルプロスト15 μ g、日局チモロールマレイン酸塩6.83mg（チモロールとして5mg）
添加剤	ポリソルベート80、リン酸二水素ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、濃グリセリン、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験³⁾

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40°C、25%RH 以下	6 ヶ月	最終包装形態（紙箱入り）	規格内

測定項目：性状、pH、浸透圧比、タフルプロスト含量、チモロール含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼容器：2.5mL×5本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル：ポリエチレン

中栓：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

ラベル：ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

原則として、単剤での治療を優先すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1回1滴、1日1回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相試験（タフルプロスト、及びタフルプロスト/チモロール併用 対照比較試験）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 489 例（有効性解析対象 487 例）を対象とした無作為化盲検比較試験において、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）にタフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液（タフルプロスト 0.0015%、チモロール点眼液 0.5%）（1 日 1 回）〔以下、タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩群〕又は各対照薬（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〕）を 4 週間点眼した結果、タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩群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）。

副作用は、タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩群 161 例中 17 例（10.6%）に認められ、主な副作用は点状角膜炎 3.7%（6/161 例）であった⁴⁾。

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）

	タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩群 (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
タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩群との差 [95%信頼区間]	—	-1.7 [-2.1~-1.3]	-0.3 [-0.7~0.1]

(平均値±標準偏差)

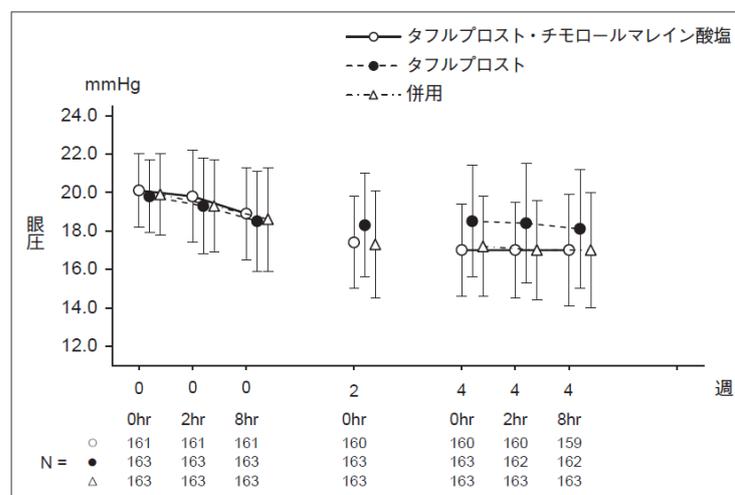


図 1 眼圧の推移（平均値±標準偏差）

②国内第Ⅲ相試験（チモロール対照比較試験）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 166 例（有効性解析対象 166 例）を対象とした無作為化盲検比較試験において、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）にタフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液（タフルプロスト 0.0015%、チモロール 0.5%）（1 日 1 回）又は 0.5%チモロール点眼液（1 日 2 回）を 4 週間点眼した結果、タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩群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）。

副作用は、タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩群 82 例中 16 例（19.5%）に認められ、主な副作用は眼充血 7.3%（6/82 例）及び結膜充血 6.1%（5/82 例）であった⁵⁾。

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）

	タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩群 (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
タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩群との差 [95%信頼区間]	—	-1.5 [-2.2~-0.9]

(平均値±標準偏差)

V. 治療に関する項目

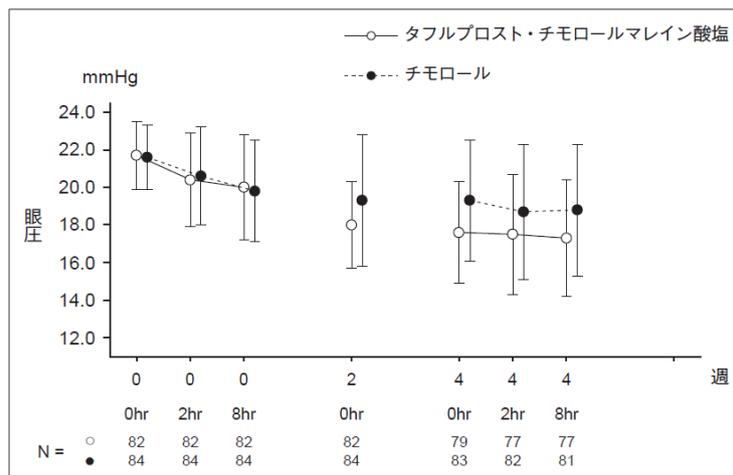


図 2 眼圧の推移 (平均値±標準偏差)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

〈タフルプロスト〉

プロスタノイド受容体関連薬

〈チモロールマレイン酸塩〉

β 受容体遮断薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：眼組織

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 -受容体遮断剤である。両剤は異なる作用機序により眼圧下降作用を示す。

1) プロスタノイドFP受容体作動作用

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) β -受容体遮断作用

チモロールマレイン酸塩の眼圧下降の作用機序の詳細は明らかではないが、サル、健康成人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において、主に房水産生の抑制によることが示唆されている^{7,8,9,10)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

[眼圧下降作用]

タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液（タフルプロスト0.0015%、チモロール0.5%）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¹¹⁾。

[眼血流への作用]

- ・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⁾。
- ・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¹³⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性（32 例）に、タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液（タフルプロスト 0.0015%、チモロール 0.5%）（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。タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液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、タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液の点眼 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¹⁴⁾。

タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液を 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)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

- ・タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩点眼液（タフルプロスト 0.0015%、チモロール 0.5%）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¹⁵⁾。
- ・タフルプロストカルボン酸体 500ng/mL で限外濾過法により測定したヒト血清アルブミンに対する結合率は 99.2%であった^{16,17)}。

(6) 血漿蛋白結合率

チモロールの血漿タンパク結合率は約 60%である¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

- ・タフルプロストは、主として角膜に存在するカルボキシエステラーゼにより、活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体に速やかに加水分解される (*in vitro*)¹⁸⁾。チモロールは主として CYP2D6 によって代謝される^{19,20)}。[VIII. 7. 相互作用の項参照]
- ・ヒト肝細胞を用いた ³H-タフルプロストの *in vitro* 代謝試験では、タフルプロストカルボン酸体とそのグルクロン酸抱合体、dinor タフルプロストカルボン酸体とその水酸化体及びグルクロン酸抱合体、tetranor タフルプロストカルボン酸体とその水酸化体及びグルクロン酸抱合体が検出された¹⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

- ・¹⁴C-チモロール 4mg を単回経口投与した後のヒト尿中には、ジメチルエチルアミノ基が脱離して生成されたカルボン酸代謝物、及びモルホリン環が開裂した代謝物が認められた（外国人データ^{21,22}）。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

チモロールは主としてCYP2D6によって代謝される^{19) 20)}。[VIII. 7. 相互作用の項参照]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

タフチモ配合点眼液「日点」は、タプコム配合点眼液の分析結果に基づき添加剤の種類及び含量（濃度）がタプコム配合点眼液と同一となるよう処方設計を行ったものであり、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似することから、生物学的に同等とみなされた²³⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 気管支喘息又はその既往歴のある患者、気管支痙攣又は重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者
〔喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕〔11.1.3 参照〕
- 2.3 コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）又は心原性ショックのある患者〔これらの症状を増悪させるおそれがある。〕〔11.1.4 参照〕
- 2.4 オミデネパグ イソプロピルを投与中の患者〔10.1 参照〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

- 8.1 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。
- 8.2 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着（メラニンの増加）による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。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。〔11.1.1、14.1 参照〕
- 8.3 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。
- 8.4 縮瞳剤からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替える場合、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。
- 8.5 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺高血圧による右心不全のある患者

肺高血圧による右心不全の症状を増悪させるおそれがある。[11.1.4 参照]

9.1.2 うっ血性心不全のある患者

うっ血性心不全の症状を増悪させるおそれがある。[11.1.4 参照]

9.1.3 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者

アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。

9.1.4 コントロール不十分な糖尿病のある患者

血糖値に注意すること。低血糖症状をマスクすることがある。

9.1.5 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者

嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。

9.1.6 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。

9.1.7 閉塞隅角緑内障の患者

使用経験がない。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

タフルプロストの動物実験では、妊娠ラットに静脈内投与した場合、 $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （臨床用量^注）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、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （臨床用量^注）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、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （臨床用量^注）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、 $0.03 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （臨床用量^注）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、 $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （臨床用量^注）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^注点眼投与時の推定血漿中濃度（ $30\text{pg}/\text{mL}$ 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（ $0.24\text{pg}/\text{mL}$ 未満）の約420倍で、子宮収縮への作用が認められている。

また、チモロールマレイン酸塩の動物実験（経口）において、器官形成期のラットに $500\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ を経口投与したとき骨化遅延が、マウスに $1,000\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 、ウサギに $200\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ を経口投与したとき、死亡胎児数の増加が認められている。

注）タフルプロスト点眼液0.0015%を60kgの患者の両眼に1回1滴（ $30 \mu\text{L}$ ）を点眼投与したときの投与量（ $0.015 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：点眼投与）でタフルプロストは乳汁中への移行が報告されている。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

10. 相互作用

チモロールは、主として CYP2D6 によって代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

以下の薬剤とは併用しないこと。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オミデネパグ イソプロピル エイベリス点眼液 [2.4 参照]	中等度以上の羞明、虹彩炎等の眼 炎症が高頻度に認められている。	機序不明

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

以下の薬剤との併用に注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン枯渇剤： レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	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。	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）が増強するとの報告がある。	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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 虹彩色素沈着（頻度不明）[8.2参照]

11.1.2 眼類天疱瘡（頻度不明）

結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等があらわれることがある。

11.1.3 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全（いずれも頻度不明）

β -受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがある。[2.2参照]

11.1.4 心ブロック、うっ血性心不全、心停止（いずれも頻度不明）

β -受容体遮断による陰性変時・変力作用により、心ブロック、うっ血性心不全、心停止があらわれることがある。[2.3、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.5 脳虚血、脳血管障害（いずれも頻度不明）

11.1.6 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
眼	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、眼のそう痒感、眼刺激、眼瞼炎、乾性角結膜炎	眼瞼部多毛、結膜下出血、結膜炎、眼の異物感、眼痛、上眼瞼溝深化、虹彩炎、眼重感	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)} 、眼瞼下垂、眼脂、羞明、流涙増加、霧視、黄斑浮腫
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			眼痛	抑うつ、重症筋無力症の増悪、悪夢、感覚異常、めまい、不眠
消化器				下痢、消化不良、悪心、口渇、腹痛
皮膚			発疹	紅斑
その他			尿糖陽性、白血球数減少	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上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、好酸球増加、尿酸上昇

注) 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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装用している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5～10分間の間隔をあけて再装用すること。
- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開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。
- ・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。[8.2 参照]
- ・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。
- ・遮光して保存すること。

(解説)

- ・ベンザルコニウム塩化物がコンタクトレンズに影響する可能性がある。
- ・容器の先端が直接目に触れると、眼脂や雑菌等により薬液が汚染される可能性がある。
- ・閉瞼及び涙嚢部の圧迫を行うことにより、薬液の鼻涙管への流出による鼻粘膜からの吸収を防ぎ、全身性の副作用発現の可能性を軽減するとともに、治療効果を高めるためである。
- ・本剤の有効成分であるタフルプロストにおいて眼瞼色素沈着等の副作用が報告されていることから、すぐにふき取ることでこれらの影響を避ける。
- ・複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって結膜嚢から流され、薬剤の有効性が低下する可能性がある。
- ・遮光保存が必要な製剤であり、品質を保つため。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項 参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

眼刺激性試験²⁴⁾

ウサギの左眼にタフチモ配合点眼液「日点」を1日3回、7日間反復点眼投与したところ、ほとんど刺激がないと評価された。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：〈タフルプロスト〉毒薬、〈チモロールマレイン酸塩〉劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：準備中
その他の患者向け資材：患者指導箋あり

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：タプコム配合点眼液

7. 国際誕生年月日

2013年9月20日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2025年2月17日	30700AMX00032000	薬価基準未収載	発売準備中

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
タフチモ配合点眼液 「日点」	薬価基準未収載	薬価基準未収載		

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店.2021:C3266-C3270)
- 2) 日本薬局方医薬品情報 (JPDI) 2021 (じほう)
- 3) ロートニッテン株式会社 社内資料 [安定性試験]
- 4) 桑山泰明 他: あたらしい眼科. 2013 ; 30 : 1185-1194
- 5) 桑山泰明 他: あたらしい眼科. 2013 ; 30 : 1773-1781
- 6) Takagi Y, et al. : Exp Eye Res. 2004 ; 78 : 767-776
- 7) Miichi H, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983 ; 24 : 1269-1275
- 8) 新家真 他: 日本眼科学会雑誌. 1980 ; 84 : 1436-1446
- 9) 藤永豊 他: 眼科臨床医報. 1980 ; 74 : 409-414
- 10) 玉田康房 他: 日本眼科紀要. 1980 ; 31 : 1667-1673
- 11) Akaishi T, et al. : J Ocul Pharmacol Ther. 2015 ; 31 : 518-524
- 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— (タプロス点眼液 0.0015% : 2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.13)
- 13) Akaishi T, et al. : J Ocul Pharmacol Ther. 2010 ; 26 : 181-186
- 14) 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- (タプコム配合点眼液 : 2013年9月20日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 15) 上田健治 他: あたらしい眼科. 2013 ; 30 : 1761-1766
- 16) *In vitro* 血清アルブミン結合率 (タプロス点眼液 0.0015% : 2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 17) 臨床に関する資料 (タプロス点眼液 0.0015% : 2008年10月16日承認、審査報告書)
- 18) Fukano Y, et al. : Drug Metab Dispos. 2009 ; 37 : 1622-1634
- 19) Lennard MS, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1989 ; 27 : 429-434
- 20) Volotinen M, et al. : Drug Metab Dispos. 2007 ; 35 : 1135-1141
- 21) Wasson BK, et al. : J Med Chem. 1980 ; 23 : 1178-1184
- 22) Tocco DJ, et al. : Drug Metab Dispos. 1975 ; 3 : 361-370
- 23) ロートニッテン株式会社 社内資料 [標準製剤との同一性]
- 24) ロートニッテン株式会社 社内資料 [眼刺激性試験]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし