



—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。—

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2011年7月

製造販売元(輸入元)

日本アルコン株式会社

プロスタグランジンF<sub>2α</sub>誘導体/β遮断薬配合  
緑内障・高眼圧症治療剤

### デュオトラバ®配合点眼液

DUOTRAV® Combination Ophthalmic Solution

(トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合点眼液)

このたび、標記製品の「使用上の注意」の一部を改訂しましたのでお知らせ致します。  
今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

#### 1. 改訂内容

| 改訂後 (下線部: 改訂箇所)  |              |                                 |                           |  | 改訂前                       |                                 |                                 |                           |
|--|--------------|---------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| 【使用上の注意】   |              |                                 |                           |  | 【使用上の注意】                  |                                 |                                 |                           |
| 4. 副作用   |              |                                 |                           |  | 4. 副作用                    |                                 |                                 |                           |
| (2) その他の副作用  |              |                                 |                           |  | (2) その他の副作用               |                                 |                                 |                           |
| 本剤の臨床試験及び市販後における報告   |              |                                 |                           |  | 本剤の臨床試験                   |                                 |                                 |                           |
| 種類/頻度  | 5%以上         | 1~5%未満                          | 0.1~1%未満                  | 頻度不明 <sup>注1)</sup>  | 種類/頻度                     | 5%以上                            | 1~5%未満                          | 0.1~1%未満                  |
| 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、眼瞼板腺炎 | 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 <sup>注2)</sup> 、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 | 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、眼瞼板腺炎 |
|  | 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、失神、浮腫、動悸  |                                 |                                 |                           |
|  | 消化器          |                                 |                           |  | 下痢、消化不良、悪心、口渇             |                                 |                                 |                           |
|  | その他          |                                 |                           |  | 脱力感、倦怠感、不快、胸部不快感、発疹、耳鳴、咳嗽 |                                 |                                 | 徐脈                        |
| 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。) |              |                                 |                           |  |                           |                                 |                                 |                           |

## 2. 改訂理由

### 自主改訂

#### 「その他の副作用」の項

本剤の主成分であるトラボプロスト及びチモロールマレイン酸塩の添付文書の記載内容に基づき、トラボプロスト及びチモロールマレイン酸塩の使用上の注意（その他の副作用）に記載されている事象のうち、本剤の添付文書に記載されていない事象について、「その他の副作用」に「頻度不明」として追記し、同様の注意喚起を行うこととしました。

次頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

《改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No.201(2011年7月)に掲載される予定です。》

# デュオトラバ配合点眼液 「使用上の注意」全文（改訂後）

## 【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〔 $\beta$ -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〔 $\beta$ -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〔 $\beta$ -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〔 $\beta$ -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〔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1mL中にトラボプロスト40 $\mu$ gとチモロールマレイン酸塩6.8mg（チモロールとして5mg）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、 $\beta$ -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：<br>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、 $\beta$ -遮断作用を相加的に増強する可能性がある。           |
| $\beta$ -遮断剤（全身投与）：<br>アテノロール<br>プロプラノロール塩酸塩<br>メプロロール | 眼圧下降あるいは $\beta$ -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：<br>ベラパミル塩酸塩<br>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：<br>ジゴキシン<br>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：<br>キニジン<br>選択的セロトニン再取り込み阻害剤          | $\beta$ -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。 |

4. 副作用

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

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。

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

| 種類/頻度 | 5%以上         | 1~5%未満   | 0.1~1%未満   |
|-------|--------------|--|--|
| 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、角膜びらん等）、眼瞼色素沈着、霧視、眼乾燥、羞明 | 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、眼部腫脹、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 <sup>注1)</sup>  |
|-------|--------------|---------------------------------|---------------------------|--|
| 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、眼瞼板腺炎 | 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 <sup>注2)</sup> 、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）、眼瞼縁癒皮、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、失神、浮腫、動悸   |

| 種類/頻度 | 5%以上 | 1~5%未満 | 0.1~1%未満 | 頻度不明 <sup>注1)</sup>                   |
|-------|------|--------|----------|---------------------------------------|
| 消化器   |      |        |          | 下痢、消化不良、<br>悪心、口渇                     |
| その他   |      |        |          | 脱力感、倦怠感、<br>不快、胸部不快<br>感、発疹、耳鳴、<br>咳嗽 |

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。

## 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 $\mu$ g/kg/日（臨床用量\*の250倍）を静脈内投与した場合に催奇形性が認められ、妊娠マウスに1 $\mu$ g/kg/日（臨床用量\*の25倍）を皮下投与又は妊娠ラットに10 $\mu$ g/kg/日（臨床用量\*の250倍）を静脈内投与した場合に着床後胚死亡率の増加及び胎児数の減少、妊娠ウサギに0.1 $\mu$ g/kg/日（臨床用量\*の2.5倍）を静脈内投与又は0.003%点眼液（体重当りの投与量として臨床用量\*の約10倍に相当）を投与した場合に全胚・胎児死亡、妊娠・授乳ラットに0.12 $\mu$ g/kg/日（臨床用量\*の3倍）以上の用量を妊娠7日目から授乳21日目に皮下投与した場合に発育及び分化に対する影響（早期新生児の死亡率の増加、新生児の体重増加の抑制又は眼瞼開裂の遅延等）が認められ、トラボプロストの摘出ラット子宮を用いた実験では、日本人健康成人で認め

られた本剤の最高血漿中濃度(0.025ng/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(25 $\mu$ L)を両眼に投与したと仮定して算出された投与量(0.04 $\mu$ g/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

点眼用にもみ使用すること。

### (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囊内に点眼し、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。

[お問合せ及び資料請求先]

日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部

〒107-0052 東京都港区赤坂2-17-7

電話 03-3588-3221

FAX 03-3588-3229

受付時間 9:00～17:30(土、日、祝日、社休日を除く)

医薬品医療機器総合機構のインターネット情報提供ホームページ  
(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に医薬品添付文書改訂情報として、最新添付文書  
並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されています。併せてご利用ください。