

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

緑内障・高眼圧症治療剤

ラタチモ[®] 配合点眼液「ニットー」

Latachimo[®] Combination Ophthalmic Solution 「NITTO」

ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合

剤 形	点眼剤
製 剤 の 規 制 区 分	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 ラタノプロスト 50 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) 含有
一 般 名	和名:ラタノプロスト(JAN)・チモロールマレイン酸塩(JAN) 洋名:Latanoprost(JAN)・Timolol Maleate(JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日:2017年2月15日 薬価基準収載年月日:2017年6月16日 発 売 年 月 日:2017年6月16日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元:東亜薬品株式会社 発 売 元:日東メディック株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日東メディック株式会社 おくすり相談窓口 TEL:03-3523-0345 FAX:03-3523-0346 医療関係者向けホームページ http://www.nittomedic.co.jp/index.html

本IFは2019年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

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

2. I F とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するも

のとし、2頁にまとめる。

【 I F の作成】

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

【 I F の発行】

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

3. I F の利用にあたって

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

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、 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 M R 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、 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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	13
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	13
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	14
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	17
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	17
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	17
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	18
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	18
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	18
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	19
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	19
3. 注射剤の調製法	5	2. 毒性試験	19
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	X. 管理的事項に関する項目	20
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	20
6. 溶解後の安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	20
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	3. 貯法・保存条件	20
8. 溶出性	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	20
9. 生物学的試験法	7	5. 承認条件等	20
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	6. 包装	20
11. 製剤中の有効成分の定量法	8	7. 容器の材質	20
12. 力価	8	8. 同一成分・同効薬	20
13. 混入する可能性のある夾雑物	8	9. 国際誕生年月日	21
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
15. 刺激性	8	11. 薬価基準収載年月日	21
16. その他	8	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	21
V. 治療に関する項目	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
1. 効能又は効果	9	14. 再審査期間	21
2. 用法及び用量	9	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
3. 臨床成績	9	16. 各種コード	21
VI. 薬効薬理に関する項目	10	17. 保険給付上の注意	21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	XI. 文献	22
2. 薬理作用	10	1. 引用文献	22
2. 2. 薬理作用	10	2. その他の参考文献	22
VII. 薬物動態に関する項目	11	XII. 参考資料	23
1. 血中濃度の推移・測定法	11	1. 主な外国での発売状況	23
2. 薬物速度論的パラメータ	11	2. 海外における臨床支援情報	23
3. 吸収	11	XIII. 備考	24
4. 分布	11	1. その他の関連資料	24
5. 代謝	12		
6. 排泄	12		
7. トランスポーターに関する情報	12		
8. 透析等による除去率	12		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラタチモ配合点眼液「ニットー」はラタノプロスト(プロスタグランジン製剤)とチモロールマレイン酸塩(β 遮断薬)を含有する配合点眼液である。

ラタノプロストは、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体で、眼房水の流出促進作用による眼圧降下効果を有し、日本においては 1999 年に緑内障・高眼圧症治療剤として発売されている。一方、チモロールマレイン酸塩は、非選択的な β 遮断薬で眼房水の産生抑制することにより、眼圧下降作用を示す。日本においては 1981 年に緑内障・高眼圧症治療剤として発売されている。

また、2010 年 4 月には、ラタノプロストとチモロールマレイン酸塩の 2 成分を配合した点眼剤が発売されている。

本剤は、ラタノプロストとチモロールマレイン酸塩の 2 成分を配合した 1 日 1 回点眼の後発医薬品として、規格及び試験方法を設定、長期保存試験を実施し、2017 年 2 月に承認を取得し、2017 年 6 月発売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ラタノプロストとチモロールマレイン酸塩の配合点眼液である。
- (2) 1 日 1 回の投与で優れた眼圧下降効果を示す。
- (3) 押しやすくて転がりにくい点眼容器である。
- (4) 副作用については以下のとおりである。

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。

ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液の重大な副作用(頻度不明)として、虹彩色素沈着、眼類天疱瘡、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、心ブロック、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(15,16 頁参照)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラタチモ[®]配合点眼液「ニットー」

(2) 洋名

Latachimo[®] Combination Ophthalmic Solution 「NITTO」

(3) 名称の由来

配合剤の統一ブランド名(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)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ラタノプロスト(JAN)

チモロールマレイン酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Latanoprost(JAN, INN)

Timolol Maleate(JAN)

Timolol(INN)

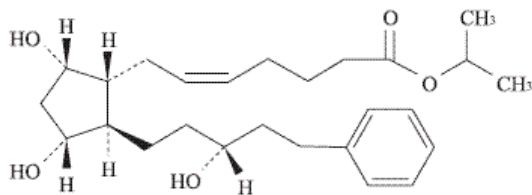
(3) ステム

prostaglandin derivatives(プロスタグランジン誘導体):-prost

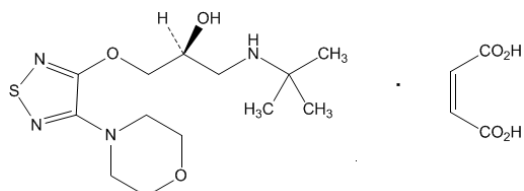
β-adrenoreceptor antagonists(β-遮断剤):-olol

3. 構造式又は示性式

ラタノプロスト



チモロールマレイン酸塩



4. 分子式及び分子量

ラタノプロスト

分子式: C₂₆H₄₀O₅

分子量: 432.59

チモロールマレイン酸塩

分子式: $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$

分子量: 432.49

5. 化学名(命名法)

ラタノプロスト

(+)-Isopropyl(*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(3*R*)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]-5-heptenoate (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

該当資料なし

7. CAS 登録番号

ラタノプロスト

130209-82-4

チモロールマレイン酸塩

26921-17-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ラタノプロスト: 無色～淡黄色の粘性の液である。

チモロールマレイン酸塩: 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ラタノプロスト:

エタノール(99.5)、酢酸エチル、イソプロパノール、メタノール、アセトン又はオクタノールに溶けやすく、アセトニトリル又は *N,N*-ジメチルアセトアミドに極めて溶けやすい。水にほとんど溶けない。

チモロールマレイン酸塩:

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

ラタノプロスト: 該当資料なし

チモロールマレイン酸塩: 約 197°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ラタノプロスト:

旋光度: $[\alpha]_D^{20}$: +32～+38°

(脱残留溶媒及び脱水物に換算したもの 0.1g、アセトニトリル 10mL、100mm)

チモロールマレイン酸塩:

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

ラタノプロスト: 赤外吸収スペクトル法(ATR法)

チモロールマレイン酸塩: 日局「チモロールマレイン酸塩」による

4. 有効成分の定量法

ラタノプロスト: 液体クロマトグラフィー

チモロールマレイン酸塩: 日局「チモロールマレイン酸塩」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形:水性点眼剤

規格:1mL 中 ラタノプロスト 50 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)含有

性状:無色澄明の水性点眼剤

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH:5.8~6.2

浸透圧比:0.9~1.1

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1mL 中 ラタノプロスト 50 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)含有

(2) 添加物

リン酸水素ナトリウム水和物(緩衝剤)、リン酸二水素ナトリウム水和物(緩衝剤)、塩化ナトリウム(等張化剤)、濃ベンザルコニウム塩化物液 50(防腐剤)

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ラタチモ配合点眼液「ニットー」において、各種条件下における安定性は以下であった。^{1)~3)}

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃ 湿度なりゆき	24 箇月	ポリエチレン容器	変化なし ^{※注 1}
加速試験	25℃ 60%RH	6 箇月	ポリエチレン容器	変化なし ^{※注 1}
熱苛酷試験	40℃ 75%RH	60 日	ポリエチレン容器	変化なし ^{※注 2}
曝光試験	4000lx 25℃ 60%RH	120 万 lx・hr	ポリエチレン容器 (無包装)	120 万 lx・hr において 浸透圧比以外 全ての項目で規格外 ^{※注 3}
			ポリエチレン容器 (携帯袋)	変化なし ^{※注 3}
開封後試験	40℃ 75%RH	4 週	ポリエチレン容器	変化なし ^{※注 4}

※注 1 試験項目:性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ベンザルコニウム塩化物含量、定量

※注 2 試験項目:性状、浸透圧比、pH、純度試験、ベンザルコニウム塩化物含量、定量

※注 3 試験項目:性状、浸透圧比、pH、ベンザルコニウム塩化物含量、定量

※注 4 試験項目:性状、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、定量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

ラタチモ配合点眼液「ニットー」において、併用または配合が予想される点眼剤との配合変化は以下であった。⁴⁾

【試験方法】

1)検体

試験検体:ラタチモ配合点眼液「ニットー」

配合製剤:ベストロン点眼液0.5%、トブラシン点眼液0.3%、クロラムフェニコール点眼液0.5%「ニットー」、タリビッド点眼液0.3%、クラビット点眼液0.5%、レボフロキサシン点眼液0.5%「TOA」、クラビット点眼液1.5%、レボフロキサシン点眼液1.5%「TOA」、レボフロキサシン点眼液1.5%「杏林」、ガチフロ点眼液0.3%、ベガモックス点眼液0.5%、トスフロ点眼液0.3%、サンテゾーン点眼液(0.1%)、D・E・X0.1%点眼液T、フルメロン点眼液0.1%、フルオロメロン0.1%点眼液T、リンデロン点眼・点耳・点鼻液0.1%、点眼・点耳用リンデロンA液、ジクロード点眼液0.1%、ジクロフェナック点眼液0.1%、ニフラン点眼液0.1%、ムルキナ点眼液0.1%、プロナック点眼液0.1%、ブロムフェナクNa点眼液0.1%「ニットー」、デタントール0.01%点眼液、エイゾプト懸濁性点眼液1%、トルソプト点眼液1%、レスキュラ点眼液0.12%、アイファガン点眼液0.1%、グラナテック点眼液0.4%、リザベン点眼液0.5%、アレニスト点眼液0.5%、アレジオン点眼

液0.05%、パタノール点眼液0.1%、リボスチン点眼液0.025%、レボカバスチン塩酸塩点眼液0.025%「TOA」、ザジテン点眼液0.05%、フサコール点眼液0.05%、ヒアレイン点眼液0.1%、ヒアロンサン点眼液0.1%、ヒアレイン点眼液0.3%、ヒアロンサン点眼液0.3%、ヒアレインミニ点眼液0.3%、ヒアロンサンミニ点眼液0.3%、ヒアルロン酸ナトリウムPF点眼液0.1%「日点」、ジクアス点眼液3%、ムコスタ点眼液UD2%、カリーユニ点眼液0.005%、ピレノキシ点眼用0.005%「ニットー」、カタリンK点眼用0.005%、パピロクミニ点眼液0.1%、タリムス点眼液0.1%、人口涙液マイティア点眼液、ピュラクルなみだ液 EYE、ソフトサンティア

2)試験項目及び測定時点

試験項目	配合直後	1時間後
性状※1	○	○
pH※2	○	○

○ : n=1

※1 性状:外観を測定する。

※2 pH:pHを測定する。

3)試験方法

試験製剤2 mLと配合製剤2 mLを配合した液を試料とし、試験製剤及び配合製剤それぞれ4mLを対照液とする。

試料4 mLについて、配合直後及び室温で1時間静置後の外観確認及びpH測定を実施する。外観については、対照液と比較する。

【試験結果】

以下の17製剤で配合による変化を認めた。

配合変化を認めた製剤

ベストロン点眼用0.5%、トスフロ点眼液0.3%、サンテゾーン点眼液(0.1%)、D・E・X0.1%点眼液T、リンデロン点眼・点耳・点鼻液0.1%、点眼・点耳用リンデロンA液、リザベン点眼液0.5%、アレニスト点眼液0.5%、ヒアレイン点眼液0.1%、ヒアロンサン点眼液0.1%、ヒアレイン点眼液0.3%、ヒアロンサン点眼液0.3%、ヒアレインミニ点眼液0.3%、ヒアロンサンミニ点眼液0.3%、ヒアルロン酸ナトリウムPF点眼液0.1%「日点」、ジクアス点眼液3%、カリーユニ点眼液0.005%

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

ラタノプロスト:薄層クロマトグラフィー

チモロールマレイン酸塩:薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

ラタノプロスト:液体クロマトグラフィー

チモロールマレイン酸塩:液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

主な分解生成物

ラタノプロスト:ラタノプロスト遊離酸

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

「IX.2.毒性試験」の項「(4)その他の特殊毒性」を参照すること。

16. 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

<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。

2. 用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラタノプロスト: プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 及びその誘導体

チモロールマレイン酸塩: β -受容体遮断剤(カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩等)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. ラタノプロスト⁵⁾

ラタノプロストはプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体であり、房水流出経路のうち、ぶどう膜強膜経路からの流出を促進して眼圧降下作用をもたらすと考えられている。

2. チモロールマレイン酸塩⁶⁾

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、 β_1 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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者[β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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」の項を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肺高血圧による右心不全のある患者[β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との報告がある。]
- (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)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は1mL中にラタノプロスト50μg及びチモロールマレイン酸塩6.83mg(チモロールとして5mg)

- 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に注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ジピベフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン枯渇薬 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遮断薬 アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メプロロール酒石酸塩等	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ため、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
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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用 (頻度不明)

1) 虹彩色素沈着

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 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 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 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 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。

(3) その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
眼	結膜 結膜炎、結膜充血、結膜濾胞、結膜障害、眼脂、結膜浮腫、偽眼類天疱瘡
	ぶどう膜 ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩のう腫
	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、角膜沈着物、角膜混濁、潰瘍性角膜炎
	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(のう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、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注)}
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、腹痛
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)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。)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項を参照すること。

9. 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。

10. 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)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 500mg/kg/日の用量で経口投与した試験で化骨遅延が、マウスに 1000mg/kg/日、ウサギに 200mg/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。

11. 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。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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のう内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙のう部を圧迫させた後開瞼する。

15. その他の注意

ラタノプロストをサルに静脈内投与(2 μ g/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 μ g/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。

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

眼刺激性試験(ウサギ)⁷⁾

ラタチモ配合点眼液「ニットー」あるいは標準製剤(ザラカム配合点眼液)を右下眼瞼結膜嚢に、生理食塩液を左下眼瞼結膜嚢に1回60 µLをそれぞれ1時間間隔で5回投与し、最終点眼後1, 24, 48, 72及び96時間に眼刺激性の判定を行った。

その結果、ラタチモ配合点眼液「ニットー」及び標準製剤は KAY&CALANDRA の眼刺激評価基準において、「實際上無刺激, クラス1」と判断され、眼刺激性に差はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: 処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

有効成分: ラタノプロスト: 劇薬、処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

チモロールマレイン酸塩: 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 外箱及びラベルに表示(3年)

3. 貯法・保存条件

2~8℃、遮光、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

開封後4週間経過した場合は、残液を使用しないこと。

「VIII.14.適用上の注意」の項を参照すること。

患者向医薬品ガイド: 有り、くすりのしおり: 有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ラタチモ配合点眼液「ニットー」: 2.5mL×5本

2.5mL×10本

7. 容器の材質

容 器: ポリエチレン

中 栓: ポリエチレン

キャップ: ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: ザラカム[®]配合点眼液

同 効 薬: プロスタグランジン製剤: ラタノプロスト、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、イソプロピルウノプロストン

β遮断薬: チモロールマレイン酸塩、ベタキソロール塩酸塩、カルテオロール塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

2000年12月15日(スウェーデン)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日:2017年2月15日

承認番号:22900AMX00306000

11. 薬価基準収載年月日

2017年6月16日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ラタチモ [®] 配合点眼液 「ニットー」	125538601	1319817Q1055	622553801

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬における後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 東亜薬品株式会社:ラタチモ配合点眼液「ニットー」の安定性試験(社内資料)
- 2) 東亜薬品株式会社:ラタチモ配合点眼液「ニットー」の曝光試験(社内資料)
- 3) 東亜薬品株式会社:ラタチモ配合点眼液「ニットー」の開封後試験(社内資料)
- 4) 東亜薬品株式会社:ラタチモ配合点眼液「ニットー」の配合変化試験(社内資料)
- 5) 杉山正ほか:薬局, 56(増刊号), 485(2005)
- 6) 第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店), C-3131(2016)
- 7) 東亜薬品株式会社:ラタチモ配合点眼液「ニットー」の眼刺激性試験(社内資料)

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. その他の関連資料

該当資料なし

