

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（一部 2018 に準拠）

緑内障・高眼圧症治療剤
ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合

処方箋医薬品^注

ザラカム[®] 配合点眼液

Xalacom[®] Combination Eye Drops

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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）を含有
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、INN）・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：2010年1月20日 薬価基準収載年月日：2010年4月16日 発売年月日：2010年4月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ヴィアトリス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043

本 IF は 2021 年 9 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、IF と略す）の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF）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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.info.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-IF を掲載する医薬品情報提供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-IF の情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

平成 20 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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 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、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。

【IF の様式】

- ①規格は A4 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。
- ②IF 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「IF 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。

[IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF 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 IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF 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、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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

IF 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。IF 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、IF 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
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名.....	3
2. 一般名.....	3
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）.....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5
7. CAS 登録番号.....	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質.....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7
3. 有効成分の確認試験法.....	7
4. 有効成分の定量法.....	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形.....	8
2. 製剤の組成.....	8
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法.....	9
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	9
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	9
6. 溶解後の安定性.....	9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	10
8. 溶出性.....	10
9. 生物学的試験法.....	10
10. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	10
11. 製剤中の有効成分の定量法.....	10
12. 力価.....	10
13. 混入する可能性のある夾雑物.....	11
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	11
15. 刺激性.....	11
16. その他.....	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果.....	12
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12
3. 用法及び用量.....	12
4. 用法及び用量に関連する注意.....	13
5. 臨床成績.....	14
VI. 薬効薬理に関する項目	31
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	31
2. 薬理作用.....	31
VII. 薬物動態に関する項目	34
1. 血中濃度の推移・測定法.....	34
2. 薬物速度論的パラメータ.....	36
3. 吸収.....	37

4. 分布	38
5. 代謝	41
6. 排泄	43
7. トランスポーターに関する情報	44
8. 透析等による除去率	44
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	45
1. 警告内容とその理由	45
2. 禁忌内容とその理由	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45
5. 重要な基本的注意とその理由	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	48
7. 相互作用	52
8. 副作用	53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	57
10. 過量投与	57
11. 適用上の注意	57
12. その他の注意	58
IX. 非臨床試験に関する項目	59
1. 薬理試験	59
2. 毒性試験	60
X. 管理的事項に関する項目	63
1. 規制区分	63
2. 有効期間又は使用期限	63
3. 貯法・保存条件	63
4. 薬剤取扱い上の注意点	63
5. 承認条件等	63
6. 包装	63
7. 容器の材質	64
8. 同一成分・同効薬	64
9. 国際誕生年月日	64
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	64
11. 薬価基準収載年月日	64
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	64
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	64
14. 再審査期間	64
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	64
16. 各種コード	65
17. 保険給付上の注意	65
XI. 文献	66
1. 引用文献	66
2. その他の参考文献	68
XII. 参考資料	69
1. 主な外国での発売状況	69
2. 海外における臨床支援情報	70
XIII. 備考	71
その他の関連資料	71

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ザラカムは、ラタノプロスト（プロスタグランジン（PG）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。

ラタノプロストはファイザー社により開発され、本邦にて1999年に承認されたPGF_{2 α} 誘導体であり、房水流出の促進により眼圧を下降させる。一方、チモロールマレイン酸塩は1981年に承認された非選択的 β 遮断薬であり、その作用機序は房水産生の抑制である。

緑内障診療ガイドライン¹⁾によると、PG製剤と β 遮断薬は日本人に多い原発開放隅角緑内障（広義）（POAG）に対して第一選択薬として使用されている薬剤であり、その優れた眼圧下降効果と認容性が認められている。また、POAGに対する薬物治療は、単剤で治療を開始し、目標眼圧を達成しない場合は、多剤を併用することが推奨されている。ただし、同じ薬理作用の薬剤は併用すべきでないとされており、薬理作用の異なるPG製剤と β 遮断薬の併用は適切な組み合わせと考えられる。

一方、緑内障治療では点眼回数や使用薬剤数の増加に伴い、アドヒアランス^{*}が低下するという報告^{2)、3)}があり、より少ない薬剤で優れた眼圧下降効果を得ることが重要といわれている。緑内障は、生涯治療を継続しなければならないが自覚症状に乏しいことから、アドヒアランスの維持が難しい疾患である。ザラカムによって使用薬剤数をできる限り減らし、利便性を向上させることは、アドヒアランスを改善し、緑内障及び高眼圧症の治療効率を高めることが期待される。

ザラカムは、2000年にスウェーデンで承認されて以来、欧州及びアジア諸国100ヵ国以上で承認されており、本邦では2010年1月に承認された。

2021年9月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管された。

※アドヒアランス：患者が積極的に治療方針の決定に従って治療を受けること。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) キサラタン及びチモロールマレイン酸塩の配合点眼液であり、房水流出促進と房水産生抑制の2つの作用で眼圧を下降させる。

(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

2) キサラタン単剤からの切り替えにより、さらなる眼圧下降効果が得られる。

(「V-5. (7) 1) 国内第Ⅲ相試験②050 試験」の項参照)

3) 1日1回投与で、キサラタン(1日1回)とチモロールマレイン酸塩(1日2回)の併用と同程度の眼圧下降効果が得られる。

(「V-5. (7) 2) 海外第Ⅲ相試験②020 試験」の項参照)

4) 1日1回投与で24時間眼圧下降効果が持続する。

(「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照)

5) 52週にわたり眼圧下降効果の減弱が認められない。

(「V-5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)

6) 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)。

なお、本剤又は各有効成分における重大な副作用として、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。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ザラカム配合点眼液

(2) 洋名

Xalacom Combination Eye Drops

(3) 名称の由来

有効成分の一つである「Xalatan」と「配合」を意味する「Combination」より命名した。

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）

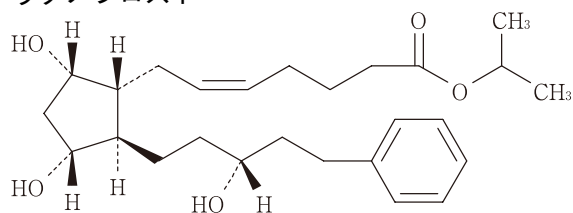
(3) ステム

Prostaglandins：-prost

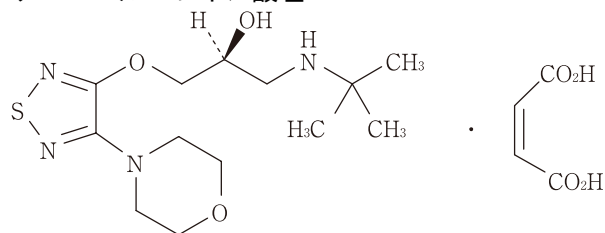
β -adrenoreceptor antagonists：-olol

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：C₁₃H₂₄N₄O₃S · C₄H₄O₄

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

ザラカム配合点眼液

慣用名、別名、略号：特になし

治験コード：KP2035

ラタノプロスト

慣用名、別名、略号：特になし

治験コード：PhXA41

チモロールマレイン酸塩

特になし

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～微黄色の粘稠性のある液である。

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 : アセトニトリルに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール (99.5) 又は酢酸エチルに溶けやすく、ヘキサンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。ジエチレングリコールに混和する。

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

ラタノプロスト : 25℃、75%RH で保存したとき、18 日間で吸湿率は 3.8%であった。

チモロールマレイン酸塩 : 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℃ (分解) (日局)

(5) 酸塩基解離定数

ラタノプロスト : 該当資料なし

チモロールマレイン酸塩 : 該当資料なし

(6) 分配係数

ラタノプロスト : Log P=4.3 (1-オクタノール/水系、pH : 7.4)

チモロールマレイン酸塩 : 該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ラタノプロスト：

1) 旋光度

$$[\alpha]_D^{20} = +35^\circ \quad (\text{アセトニトリル溶液})$$

2) 屈折率

$$n_D^{20} = 1.516$$

3) 吸光度

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} (209\text{nm}) = 198 \quad (\text{ヘキサン/無水エタノール ; 93 : 7})$$

4) 粘度

94.8 ポアズ

チモロールマレイン酸塩：該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ラタノプロスト：

各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
8℃、暗所	36 ヶ月	無色ガラス 容器密栓	変化なし
25℃、75%RH、暗所	6 ヶ月		変化なし
-20℃、暗所	6 ヶ月		変化なし
40℃、75%RH、暗所	3 ヶ月		含量は 98.5% から 97.0% にわずかに低下
25℃、85%RH、暗所	3 ヶ月		吸湿により乾燥減量は 1.2% から 4.1% に増加
25℃、50%RH、 白色光 2500 ルクス	20 日		変化なし

チモロールマレイン酸塩：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（液膜法）

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：高速液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

カラム：液体クロマトグラフ用シリカゲルを充填

移動相：ヘキサン/無水エタノール混液

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

1) 剤形：点眼剤

2) 規格：本品は1mL中にラタノプロスト 50 μ g (0.005%)、日局 チモロールマレイン酸塩 6.83mg (チモロールとして5mg) を含有する点眼液である。

3) 外観及び性状：無色澄明、無菌水性点眼液

(3) 製剤の物性

1) 浸透圧比：約 1.0 (生理食塩液対比)

2) pH：5.8~6.2

3) 密度：1.01g/mL

(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

「IV-1. (3) 製剤の物性」の項参照

(6) 無菌の有無

本剤は無菌である

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	ザラカム配合点眼液
有効成分	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)
添加剤	ベンザルコニウム塩化物、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、等張化剤

(2) 添加物

「IV-2. (1) 有効成分（活性成分）の含量」の項参照

(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

測定項目：外観、浸透圧比、pH、分解生成物、ベンザルコニウム塩化物、不溶性微粒子、無菌、含量（ラタノプロスト）、含量（チモロール）、平均質量（加速試験のみ）

安定性試験 (保存条件)		包装形態	保存期間	結果
長期保存試験 (5℃)		ポリエチレン容器	3、6、9、12、 18、24、30、 36ヵ月	36ヵ月間はすべての測定項目において変化は認められなかった
加速試験	25℃/60%RH	ポリエチレン容器	3、6ヵ月	ラタノプロスト遊離酸は6ヵ月でわずかに増加したが、規格値の範囲内であった。その他の分解生成物はほとんど検出せず、その他の試験項目にも変化はなかった。 平均質量の減少量：6ヵ月 0.1g以下/容器
	25℃/45%RH*	ポリエチレン容器	3、6ヵ月	平均質量の減少量：6ヵ月 0.04g以下/容器
苛酷試験	白色蛍光ランプ ^{a)} 紫外蛍光ランプ ^{b)}	ポリエチレン容器	/	ラタノプロスト含量、チモロール含量ともに低下、分解生成物増加
	白色蛍光ランプ ^{a)} + 紫外蛍光ランプ ^{b)}	ポリエチレン容器 /紙函		変化なし
30℃、75%RH 開封後毎日 1滴ずつ滴下、暗所		ポリエチレン容器	6週	外観、pH、分解生成物、ベンザルコニウム塩化物、含量（ラタノプロスト）及び含量（チモロールマレイン酸塩）においても変化は認められなかった。

*平均質量のみ測定

a) 総照度 120万 lx・hr 以上

b) 200W・hr/m² 以上

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）

他の点眼剤との配合変化⁴⁾

容量比：1：1、 条件：室温、蛍光灯下、 観察時間：配合直後、1時間後、4時間後

観察項目：外観、pH、ラタノプロスト及びチモロールの残存率

配合点眼剤	結果
ミケラン点眼液 2%	変化なし
ハイバジールコーワ点眼液 0.25%	
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%*	
ピバレフリン点眼液 0.1%	
サンピロ点眼液 2%	
ミドリンM点眼液 0.4%	
タリビット点眼液 0.3%	
クラビット点眼液 0.5%	
ジクロード点眼液 0.1%**	
プロナック点眼液 0.1%**	
リボスチン点眼液 0.025%	
サンコバ点眼液 0.02%	
ミロル点眼液 0.5%	配合直後に白濁
インターール点眼液 2%	配合直後に白濁

*条件：室温、遮光、**ラタノプロストの残存率未測定（配合点眼剤の成分とラタノプロストのピークが重なるため）

「XⅢ. 備考」の項参照

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、5,6-トランス体、15- (S) 体

チモロールマレイン酸塩：PNU-181565、PNU-181567

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

<参考：動物データ（ウサギ）>⁵⁾

ウサギに本剤を4週間反復点眼（投与量ラタノプロスト 3 μ g/眼/日・チモロールマレイン酸塩 300 μ g/眼/日；1日2回、1回1滴約30 μ L/眼の投与容量で点眼）し、眼に対する刺激性を検討した結果、眼の肉眼的観察（眼刺激指数）、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、眼圧、角膜厚、角膜反射、剖検及び眼球の病理組織学的検査のいずれにおいても本剤投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

16. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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。

(解説)

本剤は、プロスタグランジン (PG) 製剤のラタノプロストと β 遮断薬のチモロールマレイン酸塩を有効成分に持つ配合点眼液である。ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩はいずれも「緑内障、高眼圧症」の効能又は効果を有し市販されている。本剤は、国内外臨床試験において、緑内障及び高眼圧症に対して高い有用性が確認されている。

なお、本邦の緑内障診療ガイドライン¹⁾において、眼圧下降薬の併用療法は単剤での効果が不十分であるときに行うとされている。よって、本剤においても、ラタノプロストとチモロールマレイン酸塩の併用療法と同様、他の緑内障治療薬を含む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るべきであることから、効能又は効果に関連する注意として、「原則として、単剤での治療を優先すること。」と設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
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

「V-5. (4) 検証的試験 無作為化並行用量反応試験」の項参照

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ので、1日1回を超えて投与しないこと。

(解説)

本剤の外国臨床試験結果及び各単剤の国内外での承認用量における有効性・安全性データに基づき、本剤の用法及び用量を設定した。

なお、本剤の有効成分であるラタノプロストの外国臨床試験において、1日2回連日投与した場合、1日1回連日投与に比べ、眼圧下降効果の減弱がみられる可能性が示唆された⁶⁾。よって、本剤においてもラタノプロスト同様、1日1回を超えた投与はしないように注意する必要があることから、用法及び用量に関連する注意として、「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。」と設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧（評価資料）

試験区分	略称	試験方法	投与群	投与方法 投与期間	対象者 症例数
薬物動態試験	003 試験 (海外)	本剤単回点眼後の房水中 LAT 遊離酸及び TIM の薬物動態を比較する無作為非盲検試験	本剤 LAT TIM	点眼 単回	白内障手術患者 76 例
	006 試験 (海外)	本剤反復点眼後の血漿中 LAT 遊離酸及び TIM の薬物動態を比較する無作為二重盲検クロスオーバー試験	本剤 TIM	点眼 1 回/日 5 日×2	健康成人 28 例
臨床薬理試験	016 試験 (国内)	本剤単回点眼後の 24 時間眼圧変動を検討する単盲検クロスオーバー比較試験	本剤 プラセボ	点眼 単回	健康成人 30 例
	007 試験 (海外)	本剤単回点眼後の眼圧下降作用を検討する無作為二重盲検群間比較試験	本剤 プラセボ	点眼 単回	OH 30 例
	008 試験 (海外)	本剤反復点眼後の 24 時間眼圧変動を検討する無作為二重盲検クロスオーバー比較試験	本剤 プラセボ	点眼 1 回/日 14 日×2	OH 20 例
第 II 相	001 試験 (海外)	配合剤における LAT の至適配合濃度を検討する無作為二重盲検群間比較試験	Comb10 Comb50 TIM	点眼 1 回/日 6 週	POAG OH 100 例
	002 試験 (海外)	配合剤における LAT の至適配合濃度を検討する無作為二重盲検群間比較試験	Comb10 Comb50 LAT TIM	点眼 1 回/日 28 日	POAG EG 139 例
ブリッジング	013 試験 (国内)	導入期として TIM 点眼後、本剤の眼圧下降率を検討する TIM 対照無作為二重盲検試験 本試験と 004 試験の眼圧下降率の比較により、外挿可能性を検討する	本剤 TIM	点眼 1 回/日 (TIM : 2 回/日) 6 週	POAG OH 84 例
第 III 相	004 試験 (海外)	導入期として TIM 点眼後、本剤の眼圧下降作用を LAT 及び TIM と比較検討する無作為二重盲検群間比較試験 その後、本剤の点眼に移行し長期点眼の安全性を検討する非盲検試験	本剤 LAT TIM	点眼 1 回/日 (TIM : 2 回/日) 二重盲検期 : 26 週 オープン期 : 26 週	POAG EG PG OH 436 例
	005 試験 (海外)	導入期として TIM 点眼後、本剤の眼圧下降作用を LAT 及び TIM と比較検討する無作為二重盲検群間比較試験 その後、本剤の点眼に移行し長期点眼の安全性を検討する非盲検試験	本剤 LAT TIM	点眼 1 回/日 (TIM : 2 回/日) 二重盲検期 : 26 週 オープン期 : 26 週	POAG EG PG OH 418 例
	050 試験 (国内)	導入期として LAT 点眼後、本剤の眼圧下降作用を LAT と比較検討する無作為二重盲検群間比較試験	本剤 LAT	点眼 1 回/日 8 週	POAG OH 289 例
	017 試験 (海外)	導入期として LAT 点眼後、本剤の眼圧下降作用を LAT と比較検討する無作為二重盲検群間比較試験	本剤 LAT	点眼 1 回/日 3 週	POAG EG PG OH 350 例
	018 試験 (海外)	導入期として LAT 及び TIM の併用点眼後、本剤の眼圧下降作用を LAT 及び TIM の併用療法と比較検討する無作為二重盲検クロスオーバー比較試験	本剤 LAT+ TIM 併用	点眼 1 回/日 (TIM : 2 回/日) 6 週×2	POAG EG PG OH 195 例

試験区分	略称	試験方法	投与群	投与方法 投与期間	対象者 症例数
	020 試験 (海外)	ウォッシュアウト 5 日～4 週間後、本剤の眼圧下降作用が、TIM と LAT の併用療法と同等であることを検証する、無作為二重盲検群間比較試験	本剤 LAT+ TIM 併用	点眼 1 回/日 (TIM : 2 回/日) 12 週	POAG EG PG OH 517 例
	022 試験 (海外)	ウォッシュアウト 4 週間後、本剤の眼圧下降作用を LAT 単剤及び TIM 単剤と比較検討する無作為二重盲検群間比較試験	本剤 LAT TIM	点眼 1 回/日 12 週	POAG EG PG OH 818 例
	027 試験 (海外)	ウォッシュアウト 4 週間後、本剤の眼圧下降作用を LAT 単剤及び TIM 単剤と比較検討する無作為二重盲検群間比較試験	本剤 LAT TIM	点眼 1 回/日 12 週	POAG EG PG OH 500 例
	044 試験 (海外)	ウォッシュアウト 4 週間後、本剤の眼圧下降作用を LAT 単剤及び TIM 単剤と比較検討する無作為二重盲検群間比較試験	本剤 LAT TIM	点眼 1 回/日 12 週	POAG EG PG OH 394 例
安全性	053 試験 (海外)	本剤の 1 年間点眼の角膜に対する安全性を LAT 及び TIM と比較検討する無作為二重盲検群間比較試験	本剤 LAT TIM	点眼 1 回/日 12 ヶ月	POAG OH 369 例
同等性試験	009 試験 (海外)	本剤の保存剤の異なる旧製剤と新製剤の有効性及び安全性の同等性を検討する無作為二重盲検群間比較試験	本剤	点眼 1 回/日 12 週	POAG EG PG OH 344 例

LAT=0.005%ラタノプロスト、TIM=0.5%チモロールマレイン酸塩

Comb10：0.001%ラタノプロスト及び0.5%チモロールマレイン酸塩の配合剤、

Comb50：0.005%ラタノプロスト及び0.5%チモロールマレイン酸塩の配合剤（本剤と同じ配合濃度）、

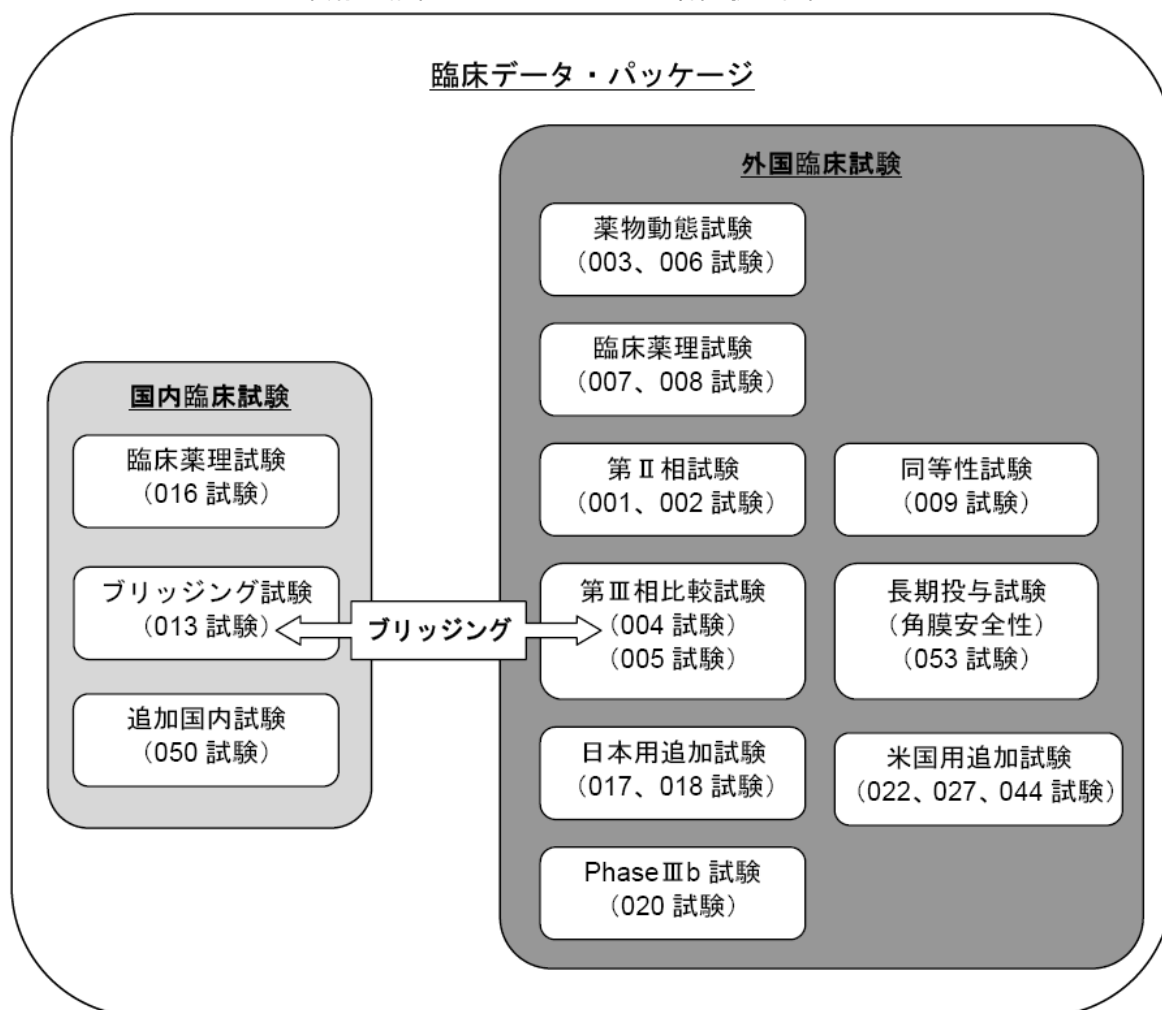
POAG：原発開放隅角緑内障、EG：落屑緑内障（偽落屑緑内障、水晶体嚢性緑内障）、PG：色素緑内障、OH：高眼圧症

本剤の臨床データパッケージの各試験の位置付けを下図に示す。

外国臨床試験の外挿は、013 試験の本剤群の眼圧下降率と 004 試験の本剤群の眼圧下降率の比較に基づくブリッジングにより行った。

なお、本剤の有効成分であるラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩単剤での至適用量が国内外で同じであり、既存のデータから各単剤の有効性及び安全性が国内外患者で類似していることが説明できることから、本剤の日本人における薬物動態試験及び用量設定試験は実施していない。

本剤の臨床データパッケージの各試験の位置付



(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

(016 試験)

健康成人男性 30 例 60 眼を対象として、本剤又はプラセボを単回投与後、1 週間ウォッシュアウトを行い、初回投与しなかった薬剤を単回投与した（無作為化単盲検クロスオーバー比較試験）。本剤投与群は投与 2 時間後から 24 時間にわたり、プラセボ投与群と比較して有意に眼圧が下降した（いずれも $p < 0.01$ 、t test）。

点眼中の有害事象は、眼局所、全身性症状いずれも軽度であり、特に問題となる事象は認めなかった⁷⁾。

<外国人データ>^{8)、9)}

高眼圧症患者を対象に本剤単回点眼後の 48 時間にわたる眼圧変動を観察したところ、点眼 1 時間後より眼圧下降作用がみられ、点眼 48 時間後までプラセボと比較し有意な眼圧下降が認められた（ $p < 0.001$ 、反復測定による共分散分析）。有害事象は認められず、安全性に問題はなかった（007 試験）。

また、高眼圧症患者を対象に本剤を 14 日間反復点眼後、24 時間にわたり眼圧変動を観察したところ、24 時間まで本剤の方がプラセボより眼圧は有意に低かった（ $p < 0.001$ 、反復測定による分散分析）。

本剤の有害事象は軽度であり、全体として忍容性は良好であった（008 試験）。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

無作為化並行用量反応試験

本剤の有効成分であるラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩単剤での至適用量が国内外で同じであり、既存のデータから各単剤の有効性及び安全性が国内外患者で類似していることが説明できることから、日本人における本剤の用量比較試験は実施していない。

<外国人データ>^{10)、11)}

第Ⅱ相試験として、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者を対象とした用量比較試験を外国で2試験（001試験、002試験）実施した。これらの試験には、ラタノプロスト0.001%とチモロールマレイン酸塩0.5%の配合剤（Comb10）と、ラタノプロスト0.005%とチモロールマレイン酸塩0.5%の配合剤（Comb50）を用いた。

001試験：Comb10及びComb50の眼圧下降作用をチモロールマレイン酸塩0.5%（1日1回）を対照として比較した結果、Comb50とComb10の眼圧下降作用に有意差は認められなかった。有害事象はComb10及びComb50の両群とも多くが眼局所に関するものであり、その多くは軽度又は中等度であり、重症と判定された有害事象は眼痛1件（Comb10群観察時に発現）のみであった。

002試験：Comb10、Comb50、ラタノプロスト0.005%及びチモロールマレイン酸塩0.5%（1日1回）の眼圧下降作用を比較したところ、Comb50の眼圧下降作用は、Comb10、ラタノプロスト0.005%及びチモロールマレイン酸塩0.5%よりも有意に優れていた。Comb10及びComb50の有害事象は多くが眼局所に関するものであり、いずれも軽度又は中等度であった。

以上より、本配合剤におけるラタノプロストの至適濃度は0.005%と考えられた。

目的：配合剤におけるラタノプロストの至適配合濃度（0.001%又は0.005%）を検討する。

	001試験	002試験
試験デザイン	無作為化、二重盲検、3群比較試験（6週間）	無作為化、二重盲検、4群比較試験（4週間）
対象	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者100例（Comb10群39例、Comb50群41例、TIM群20例）	原発開放隅角緑内障及び水晶体嚢性緑内障の患者139例（Comb10群47例、Comb50群46例、LAT群21例、TIM群25例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 年齢：18歳以上 診断：片側性又は両側性の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症 ウォッシュアウト前の眼圧； 眼圧下降療法中の患者：18mmHg以上 眼圧下降療法を受けていない患者：22mmHg以上 	<ul style="list-style-type: none"> 年齢：18歳以上 診断：視野の欠損又は緑内障性陥凹所見を呈する片側性又は両側性の原発開放隅角緑内障及び水晶体嚢性緑内障 導入前の眼圧； 眼圧下降療法中の患者：25mmHg以上 眼圧下降療法を受けていない患者：30mmHg以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 急性隅角閉塞の既往歴があるもの 二重盲検期開始前6ヵ月以内に眼科手術又はアルゴンレーザー線維柱帯形成術を受けたもの 二重盲検期開始前3ヵ月以内に眼の炎症／感染が発現したもの 	<ul style="list-style-type: none"> 急性隅角閉塞の病歴があるものあるいは閉塞性の前房隅角のあるもの 二重盲検期開始前3ヵ月以内に被験眼に眼科手術又はアルゴンレーザー線維柱帯形成術を受けたもの 二重盲検期開始前3ヵ月以内に眼の炎症／感染が発現したもの 前房内細胞／前房のフレアのあるもの

	001 試験	002 試験
試験方法	<p>001 試験</p> <p style="text-align: center;">Comb10 朝 1 回/日 ----- Comb50 朝 1 回/日 ----- TIM 朝 1 回/日 -----</p> <p>ウォッシュアウト期 二重盲検期 追跡 ----- ベースライン 4 週 6 週 2 日</p> <p>002 試験</p> <p style="text-align: center;">Comb10 夜 1 回/日 ----- Comb50 夜 1 回/日 ----- TIM 夜 1 回/日 1 週間以上 LAT 夜 1 回/日 ----- TIM 夜 1 回/日 -----</p> <p>導入期 二重盲検期 4 週間 ベースライン 4 週間</p> <p>Comb10 群：ラタノプロスト 0.001%及びチモロールマレイン酸塩 0.5%の配合剤 Comb50 群：ラタノプロスト 0.005%及びチモロールマレイン酸塩 0.5%の配合剤 TIM 群：チモロールマレイン酸塩 0.5%</p>	
投与期間	二重盲検期 6 週間、追跡調査 2 日間	導入期 1 週間以上、二重盲検期 4 週間
主要評価項目	Comb10 群と Comb50 群の 6 週目におけるベースラインからの日中眼圧下降量の比較	Comb10 群と Comb50 群の 4 週目におけるベースラインからの日中眼圧下降量の比較
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 6 週目における眼圧下降作用の持続時間（ベースラインから 6 週目の点眼 24 時間後及び点眼 48 時間後の眼圧変化値） ・ 配合剤におけるラタノプロストのチモロールマレイン酸塩に対する相加的効果 ・ 6 週目までの眼圧変化値の推移 ・ 安全性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Comb10 群、Comb50 群、LAT 群及び TIM 群の 4 週目におけるベースラインからの日中眼圧下降量 ・ 安全性

	001 試験				002 試験				
結果	<有効性>				<有効性>				
	6週間点眼後の眼圧変化値 (mmHg)				4週間点眼後の眼圧変化値 (mmHg)				
		Comb10 群 (n)	Comb50 群 (n)	TIM 群 (n)		Comb10 群 (n)	Comb50 群 (n)	LAT 群 (n)	TIM 群 (n)
	ベース ライン 測定値	25.5±3.8 (39)	25.5±4.5 (40)	26.1±4.3 (20)	ベース ライン 測定値	24.8 ±3.4 (41)	24.1 ±2.7 (37)	25.2 ±5.3 (18)	24.8 ±3.8 (19)
6週目 測定値	17.9±3.0 (38)	17.1±2.2 (39)	19.3±3.2 (20)	4週目 測定値	21.1 ±3.6 (41)	18.0 ±2.6 (37)	20.3 ±3.3 (18)	22.7 ±4.6 (19)	
ベース ライン からの 変化値	-7.6±3.7	-8.0±2.6	-6.7±3.1	ベース ライン からの 変化値	-3.7 ±3.2	-6.1 ±2.6	-4.9 ±5.8	-2.1 ±2.7	
	平均値±標準偏差				平均値±標準偏差				
	2群間の差は0.4mmHg (共分散分析、p=0.21)				2群間の差は2.3mmHg (共分散分析、p<0.001)				
	眼圧変化値の群間差 (調整済み平均値±標準誤差) (共分散分析) Comb50 群対 TIM 群: -1.9±0.6mmHg p=0.002 Comb10 群対 TIM 群: -1.3±0.6mmHg p=0.04				眼圧変化値の群間差 (調整済み平均値 [95%信頼区間]) (共分散分析) Comb50 群対 LAT 群: -1.7 [-3.4, -0.03]mmHg, p=0.046 Comb50 群対 TIM 群: -4.4 [-6.1, -2.7]mmHg, p<0.001 Comb10 群対 LAT 群: 1.1 [-0.6, 2.8]mmHg, p=0.20 Comb10 群対 TIM 群: -1.6 [-3.2, 0.04]mmHg, p=0.06				
	<p>以上のとおり、Comb10 群及び Comb50 群とも TIM 群と比較し有意な眼圧降下を示し、本剤の有効性が確認された。Comb10 群と Comb50 群間で、6週間点眼後のベースラインからの眼圧変化値に有意な差は認めず、ラタノプロストの至適配合濃度は本試験の結果からは明らかではなかった。</p> <p><安全性> 試験期間中に認められた有害事象は100例中50例 (50.0%) に92件であり、その内訳は Comb10 群で39例中20例 (51.3%) に33件、Comb50 群で41例中21例 (51.2%) に43件及び TIM 群で20例中9例 (45.0%) に16件であった。また、有害事象92件のうち63件が眼局所、29件が全身性であった。眼局所の有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度と判定された有害事象は眼痛1件 (Comb10 群、観察期に発現) のみであった。 なお、本試験では、重篤な有害事象を除き、有害事象と試験薬の関連性の判定は行っていない。</p>				<p>以上のとおり、Comb10 群は TIM 群及び LAT 群と比べて眼圧下降に有意な差を認めなかったことから配合剤として有用性を欠くと判断した。一方、Comb50 群は TIM 群、LAT 群と比べ有意に大きな眼圧下降を示し、Comb10 群との間でも有意に大きな眼圧下降を認めた。</p> <p><安全性> 有害事象は導入期には認められず、二重盲検期では139例中51例 (37%) に計73件認められた。各群の内訳は Comb10 群47例中14例 (29.8%) に17件、Comb50 群46例中19例 (41.3%) に30件、LAT 群21例中9例 (42.9%) に13件及び TIM 群25例中9例 (36.0%) に13件であった。有害事象のうちほとんどが眼局所で認められた。眼局所の有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。 なお、本試験では、重篤な有害事象を除き、有害事象と試験薬の関連性の判定は行っていない。</p>				

1) 有効性検証試験

＜チモロールマレイン酸塩との比較：013 試験＞国内第Ⅲ相試験（ブリッジング試験）¹²⁾

目的：本剤及びチモロールマレイン酸塩の眼圧下降率を外国試験（004 試験）と比較し、本剤の眼圧降下作用について日本人と白人の類似性を示す。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、群間比較試験（6 週間）												
対象	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者 84 例（本剤群：62 例、TIM 群：22 例）												
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：20 歳以上 ・診断：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症 ・眼圧：眼圧下降療法中の患者で被験眼の眼圧は 22mmHg 以上、他眼の眼圧は 20mmHg 以上 												
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・急性隅角閉塞あるいは閉塞性の前房隅角の病歴のあるもの ・過去 6 ヶ月以内に内眼部手術を受けたもの ・過去 3 ヶ月以内に眼科手術（内眼部以外）又はアルゴンレーザー線維柱帯形成術を受けたもの ・過去 3 ヶ月以内に眼の炎症／感染が発現したもの <p style="text-align: right;">等</p>												
試験方法	<p>本剤投与群又はチモロールマレイン酸塩 0.5%（TIM 群）を下記の通り、1 回 1 滴、6 週間点眼</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[TIM 2回/日] -- 4週間 導入期 --> B[ベースライン] B -- 6週間 二重盲検期 --> C[本剤 朝1回/日 プラセボ 2回/日] B -- 6週間 二重盲検期 --> D[プラセボ 朝1回/日 TIM 2回/日] </pre> </div>												
投与期間	導入期 4 週間、二重盲検期：6 週間												
主要評価項目	本剤投与群の 6 週後の眼圧下降率												
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・2 週後及び 6 週後の眼圧値、眼圧下降値、眼圧下降率 ・2 週後及び 6 週後の目標眼圧達成患者の割合 ・安全性 												
結果	<p>＜有効性＞</p> <p>6 週後の眼圧下降率の試験間での比較：</p> <p>本剤投与群の 6 週後のベースラインからの眼圧下降率を PP 集団において検討した結果、本試験における眼圧下降率（最小二乗平均値±SEM）は 15.3±1.4%、004 試験では 13.1±0.9%で、その差は 2.2±1.7%であった。95%信頼区間は-1.2～5.5%であり、同等性の信頼区間（±6%）範囲にあったことから、本試験及び 004 試験における本剤の眼圧下降率の同等性が示された。</p> <p style="text-align: center;">本剤投与群における 6 週後の平均眼圧下降率の試験間の比較（PP 集団、ANCOVA）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>013 試験 (n=55)</th> <th>004 試験 (n=125)</th> <th>下降率の差^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最小二乗平均値±SEM</td> <td>15.3±1.4</td> <td>13.1±0.9</td> <td>2.2±1.7</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>[-1.2, 5.5]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 013 試験－004 試験 最小二乗平均値±SEM (%)</p> <p>※013 試験における 6 週の眼圧測定時刻は 9：00、004 試験における 6 週の眼圧測定時刻は 8：00</p>		013 試験 (n=55)	004 試験 (n=125)	下降率の差 ^{a)}	最小二乗平均値±SEM	15.3±1.4	13.1±0.9	2.2±1.7	[95%信頼区間]	—	—	[-1.2, 5.5]
	013 試験 (n=55)	004 試験 (n=125)	下降率の差 ^{a)}										
最小二乗平均値±SEM	15.3±1.4	13.1±0.9	2.2±1.7										
[95%信頼区間]	—	—	[-1.2, 5.5]										

結果	6 週後の眼圧値、眼圧下降値、眼圧下降率： 本試験における本剤投与群と TIM 群の眼圧下降値及び眼圧下降率の最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] はそれぞれ 1.9 [0.9、2.9] %、8.2 [3.4、13.0] %であり、本剤投与群による眼圧下降は TIM 群に比較して有意に優れていた (ANCOVA)。						
	本剤投与群及び TIM 群の 6 週後の眼圧、眼圧下降値、眼圧下降率 (PP 集団)						
		013 試験			004 試験		
		本剤投与群 (n=55)	TIM 群 (n=20)	差 ^{a)}	本剤投与群 (n=125)	TIM 群 (n=119)	差 ^{a)}
	ベースライン眼圧 ^{b)}	21.5±2.8	22.1±2.3	—	22.1±3.8 ^{d)}	23.1±3.9 ^{e)}	—
	6 週後眼圧 ^{b)}	18.4±3.1	20.8±3.8	—	19.0±3.0	20.8±4.3	—
	6 週後眼圧下降値 ^{c)} [95%信頼区間]	3.2±0.3 —	1.3±0.4 —	1.9±0.5 [0.9、2.9]	3.3±0.3 —	1.9±0.3 —	1.5±0.4 [0.7、2.2]
	6 週後眼圧下降率 ^{c)} [95%信頼区間]	14.6±1.2 —	6.4±2.0 —	8.2±2.4 [3.4、13.0]	13.8±1.1 —	7.9±1.2 —	5.8±1.6 [2.6、9.0]
	a) 本剤投与群－TIM 群 b) 平均値±標準偏差 (mmHg)、c) 最小二乗平均値±標準誤差 (mmHg) d) n=133、e) n=137						
	<p><安全性></p> <p>有害事象は、本剤投与群で 57 例中 23 例 (40.4%) に 38 件、TIM 群で 20 例中 7 例 (35.0%) に 8 件が認められ、両群とも同様の発現頻度であった。また、004 試験の二重盲検期本剤投与群における有害事象は 140 例中 54 例 (38.6%) で認められ、本試験の発現頻度と同様であった。本試験で認められた有害事象の多くは眼局所に関するものであり (46 件中 30 件)、本剤、TIM 群いずれも眼刺激 (症状) 及び角膜症が多く認められた。また、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>以上により、本剤の眼圧下降作用に、日本人と外国人において人種差を考慮する必要がないことが示された。</p>						

＜チモロールマレイン酸塩との比較：004 試験＞海外第Ⅲ相試験（ブリッジング対象試験）¹³⁾

目的：本剤が LAT あるいは TIM の各単剤療法より眼圧下降作用が優れていることを示す。本剤の眼圧下降作用については、6 ヶ月間点眼におけるベースラインからの日中眼圧変化値を LAT あるいは TIM の各単剤点眼と比較する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、3 群比較試験（26 週間）及び非盲検試験（26 週間）																																																																																					
対象	原発開放隅角緑内障、色素緑内障、水晶体嚢性緑内障又は高眼圧症患者 436 例（本剤群 140 例、LAT 群 147 例及び TIM 群 149 例）																																																																																					
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18 歳以上 ・診断：片側性又は両側性の原発開放隅角緑内障、色素緑内障、水晶体嚢性緑内障又は高眼圧症 ・導入期前の眼圧：眼圧下降療法中の患者：25mmHg 以上 眼圧下降療法を受けていない患者：30mmHg 以上 																																																																																					
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・急性隅角閉塞あるいは閉塞性の前房隅角の病歴があるもの ・治験開始前 3 ヶ月以内に眼科手術又はアルゴンレーザー線維柱帯形成術を受けたもの ・治験開始前 3 ヶ月以内に眼の炎症／感染が発現したもの <p style="text-align: right;">等</p>																																																																																					
試験方法	<p style="text-align: center;"> 本剤 朝1回 / 日 プラセボ 夜1回 / 日 LAT 朝1回 / 日 プラセボ 夜1回 / 日 TIM 2回 / 日 本剤 朝1回 / 日 プラセボ 夜1回 / 日 </p> <p style="text-align: center;"> 導入期 2~4週 二重盲検期 26週 非盲検期 26週 ベースライン </p>																																																																																					
投与期間	導入期 2~4 週間、二重盲検期 26 週間、非盲検期 26 週間																																																																																					
主要評価項目	26 週目までのベースラインからの眼圧下降																																																																																					
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・26 週目の眼圧が 15mmHg、18mmHg 及び 21mmHg に到達した患者の割合 ・26 週目まで投与を継続した患者の割合 ・1 年後までの眼圧下降作用 ・安全性 																																																																																					
結果	<p>＜有効性＞</p> <p>眼圧の推移及びベースラインからの眼圧変化値を表に示した。</p> <p>26 週目の本剤投与群、LAT 投与群及び TIM 投与群における眼圧（平均値±SD）は、本剤投与群で 19.0 ± 3.5mmHg、LAT 投与群で 20.4 ± 4.9mmHg 及び TIM 投与群で 21.4 ± 5.4mmHg であった。また、ベースラインからの眼圧変化値（平均値±SD）は、本剤投与群で -2.7 ± 3.1mmHg、LAT 投与群で -2.1 ± 3.8mmHg 及び TIM 投与群で -1.1 ± 3.6mmHg であった。</p> <p style="text-align: center;">眼圧の推移及びベースラインからの眼圧の変化（ITT 集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="4">眼圧 (mmHg)</th> <th colspan="4">ベースラインからの眼圧変化値 (mmHg)</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>2 週</th> <th>6 週</th> <th>13 週</th> <th>26 週</th> <th>2 週</th> <th>6 週</th> <th>13 週</th> <th>26 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤投与群 (n=140)</td> <td>平均値</td> <td>21.6</td> <td>18.9</td> <td>19.2</td> <td>19.0</td> <td>19.0</td> <td>-2.8</td> <td>-3.1</td> <td>-2.7</td> <td>-2.7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>±SD</td> <td>±3.8</td> <td>±3.3</td> <td>±3.2</td> <td>±3.6</td> <td>±3.5</td> <td>±2.8</td> <td>±3.3</td> <td>±2.9</td> <td>±3.1</td> </tr> <tr> <td>LAT 投与群 (n=147)</td> <td>平均値</td> <td>22.5</td> <td>20.9</td> <td>21.0</td> <td>20.7</td> <td>20.4</td> <td>-1.7</td> <td>-2.3</td> <td>-1.8</td> <td>-2.1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>±SD</td> <td>±4.0</td> <td>±4.4</td> <td>±4.1</td> <td>±4.7</td> <td>±4.9</td> <td>±3.5</td> <td>±3.9</td> <td>±3.7</td> <td>±3.8</td> </tr> <tr> <td>TIM 投与群 (n=149)</td> <td>平均値</td> <td>22.5</td> <td>21.6</td> <td>21.2</td> <td>21.6</td> <td>21.4</td> <td>-0.9</td> <td>-2.2</td> <td>-0.9</td> <td>-1.1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>±SD</td> <td>±4.1</td> <td>±4.9</td> <td>±4.7</td> <td>±5.1</td> <td>±5.4</td> <td>±3.2</td> <td>±3.9</td> <td>±3.5</td> <td>±3.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ベースライン、2 週、13 週及び 26 週の眼圧値は日中眼圧（各来院時における 8 : 00、10 : 00 及び 16 : 00 の眼圧の平均値）、6 週の眼圧の測定時刻は 8 : 00</p> <p>本剤投与群と LAT 投与群の眼圧変化値の平均値の差 [95%信頼区間] は -1.2 [-1.8、-0.5] mmHg であった。また、本剤投与群と TIM 投与群の眼圧変化値の平均値の差 [95%信頼区間] は -1.9 [-2.5、-1.2] mmHg であった。本剤投与群は、2 週から 26 週の眼圧下降において、LAT 投与群及び TIM 投与群に比較して有意に優れていた（反復測定による ANCOVA、それぞれ p < 0.001）。</p>			眼圧 (mmHg)				ベースラインからの眼圧変化値 (mmHg)				ベースライン	2 週	6 週	13 週	26 週	2 週	6 週	13 週	26 週	本剤投与群 (n=140)	平均値	21.6	18.9	19.2	19.0	19.0	-2.8	-3.1	-2.7	-2.7		±SD	±3.8	±3.3	±3.2	±3.6	±3.5	±2.8	±3.3	±2.9	±3.1	LAT 投与群 (n=147)	平均値	22.5	20.9	21.0	20.7	20.4	-1.7	-2.3	-1.8	-2.1		±SD	±4.0	±4.4	±4.1	±4.7	±4.9	±3.5	±3.9	±3.7	±3.8	TIM 投与群 (n=149)	平均値	22.5	21.6	21.2	21.6	21.4	-0.9	-2.2	-0.9	-1.1		±SD	±4.1	±4.9	±4.7	±5.1	±5.4	±3.2	±3.9	±3.5	±3.6
				眼圧 (mmHg)				ベースラインからの眼圧変化値 (mmHg)																																																																														
		ベースライン	2 週	6 週	13 週	26 週	2 週	6 週	13 週	26 週																																																																												
本剤投与群 (n=140)	平均値	21.6	18.9	19.2	19.0	19.0	-2.8	-3.1	-2.7	-2.7																																																																												
	±SD	±3.8	±3.3	±3.2	±3.6	±3.5	±2.8	±3.3	±2.9	±3.1																																																																												
LAT 投与群 (n=147)	平均値	22.5	20.9	21.0	20.7	20.4	-1.7	-2.3	-1.8	-2.1																																																																												
	±SD	±4.0	±4.4	±4.1	±4.7	±4.9	±3.5	±3.9	±3.7	±3.8																																																																												
TIM 投与群 (n=149)	平均値	22.5	21.6	21.2	21.6	21.4	-0.9	-2.2	-0.9	-1.1																																																																												
	±SD	±4.1	±4.9	±4.7	±5.1	±5.4	±3.2	±3.9	±3.5	±3.6																																																																												

<p><安全性></p> <p>有害事象は導入期中（TIM 点眼）に 436 例中 45 例（10.3%）48 件、二重盲検期中に 436 例中 163 例（37.4%）252 件認められた。そのうち、二重盲検期完了前に本剤非盲検投与に移行した患者では 43 例中 17 例（39.5%）に 20 件の有害事象が認められた。なお、本試験では重篤な有害事象を除き、治験薬との関連性は調査しなかった。</p> <p>有害事象の発現率は、LAT 及び TIM それぞれの単剤と同程度であった。有害事象の多くが眼局所であり、全身性の有害事象の内容及び頻度においては特定の傾向はみられなかった。また、有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。本剤群の 6 ヶ月及び 1 年点眼の安全性は同様であった。</p>
--

<ラタノプロストとの比較：050 試験>国内第Ⅲ相試験¹⁴⁾

目的：本剤の眼圧下降作用がラタノプロストに比較して有意に優れることを示すこと、また本剤の8週間点眼の有効性及び安全性を確認すること

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、比較試験（8週間）
対象	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者 289 例（本剤群 144 例、LAT 群 145 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢 20 歳以上 ・原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断されていること ・スクリーニング時において、少なくとも 4 週間以上、ラタノプロスト単剤あるいはラタノプロストと他の緑内障治療薬 1 剤の併用による治療を受けていること ・スクリーニング時において、眼圧が少なくとも片眼 18mmHg 以上であり、両眼 35mmHg 未満であること
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・閉塞性の前房隅角あるいは急性隅角閉塞の既往歴のある眼 ・スクリーニング以前 6 ヶ月以内に、アルゴンレーザー線維柱帯形成術（ALT）、選択的レーザー線維柱帯形成術（SLT）もしくは線維柱帯切開術（トラベクトミー）を受けた眼 ・線維柱帯切除術（トラベクトミー）等の濾過手術の既往がある眼
試験方法	<p>本剤又はラタノプロスト 0.005%（LAT 群）を下記の通り、1 回 1 滴、8 週間点眼</p> <p style="text-align: center;"> ラタノプロスト 本剤 夜 1 回/日 </p> <p style="text-align: center;"> 夜 1 回/日 ラタノプロスト 夜 1 回/日 </p> <p style="text-align: center;"> ベースライン 二重盲検期 8 週間 </p> <p style="text-align: center;"> 導入期 4 週間 </p>
投与期間	導入期：4 週間、二重盲検期：8 週間
主要評価項目	8 週間点眼後のベースラインからの眼圧下降値
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・4 週間点眼後のベースラインからの眼圧下降値 ・8 週間点眼後のベースラインからの眼圧下降率 ・8 週間点眼後の眼圧が 18、17、16 又は 15mmHg 以下になった患者の割合 ・8 週間点眼後のベースラインからの眼圧下降値が 2 又は 3mmHg 以上の患者の割合 ・安全性の評価：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、最高矯正視力、眼瞼及び細隙灯顕微鏡検査（結膜、角膜、前房、虹彩、水晶体）、眼底検査

結果	<有効性>						
	4週間、8週間点眼後のベースラインからの眼圧下降 (mmHg)						
		ベースライン		4週間点眼後		8週間点眼後	
		本剤投与群	LAT投与群	本剤投与群	LAT投与群	本剤投与群	LAT投与群
	眼圧	19.62±2.60	19.59±2.66	17.12±2.80	18.35±2.31	17.03±2.67	17.98±2.51
	ベースラインからの変化：						
	眼圧変化の平均 (平均±標準偏差)			2.53±2.25	1.14±2.09	2.59±2.40	1.61±2.19
	調整済み平均 [95%信頼区間]			2.50 [2.17, 2.83]	1.17 [0.84, 1.50]	2.59 [2.25, 2.92]	1.62 [1.28, 1.96]
	眼圧下降率 (%)					12.7±12.1	7.7±10.6
	<p>本剤投与群 (n=144)、LAT投与群 (n=145) 平均±標準偏差 共分散分析による群間の比較： 4週間：調整済み平均の差 [95%信頼区間] 1.34 [0.87, 1.80] p<0.001 8週間：調整済み平均の差 [95%信頼区間] 0.97 [0.49, 1.44] p<0.001、眼圧下降率 p<0.001</p>						
<安全性>							
<p>二重盲検期に認められた因果関係を否定できない眼局所の有害事象は、本剤投与群では眼刺激 (24/144例、16.7%)、角膜炎 (3/144例、2.1%)、結膜充血 (2/144例、1.4%)、点状角膜炎 (2/144例、1.4%) であり、LAT投与群では結膜充血 (3/145例、2.1%)、睫毛の成長 (2/145例、1.4%)、点状角膜炎 (2/145例、1.4%) であった。中等度の強膜炎がLAT投与群で1例に認められた以外はすべて軽度であった。</p> <p>因果関係を否定できない全身性の有害事象は、すべて発現頻度が1%未満であり、軽度であった。</p>							
<ul style="list-style-type: none"> 本剤投与群の8週間点眼後のベースラインからの平均眼圧下降値はLAT投与群よりも有意に大きかった。副次評価項目においても同様の傾向であり、本剤の眼圧下降作用はラタノプロストよりも優れていることが示された。 本剤投与群では、LAT投与群よりも眼刺激の発現が多く認められたが、その重症度はすべて軽度であり、眼科的検査を含め安全性上特に問題となる所見は認められなかった。また、因果関係を否定できない有害事象による投与中止の割合は、LAT投与群 (0.7%)、本剤投与群 (2.1%) であり、本剤の8週間投与により、忍容性において大きな問題は認められなかった。 							

2) 安全性試験

<52 週投与における眼圧下降効果：005 試験>海外第Ⅲ相試験¹⁵⁾

目的：本剤が LAT あるいは TIM の各単剤療法より眼圧下降作用が優れていることを示す。

本剤の眼圧下降作用については、6 ヶ月間点眼におけるベースラインからの日中眼圧変化値を LAT あるいは TIM の各単剤点眼と比較する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、3 群比較試験 (26 週間) 及び非盲検試験 (26 週間)
対象	緑内障又は高眼圧症患者 418 例 (本剤群 138 例、LAT 群 140 例及び TIM 群 140 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18 歳以上 ・診断：片側性又は両側性の原発開放隅角緑内障、色素緑内障、水晶体嚢性緑内障又は高眼圧症 ・導入期前の眼圧：眼圧下降療法中の患者：25mmHg 以上 眼圧下降療法を受けていない患者：30mmHg 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・急性隅角閉塞あるいは閉塞性の前房隅角の病歴があるもの ・治験開始前 3 ヶ月以内に眼科手術又はアルゴンレーザー線維柱帯形成術を受けたもの ・治験開始前 3 ヶ月以内に眼の炎症／感染が発現したもの
試験方法	<p>試験方法は、ベースラインからの眼圧変化を評価するため、導入期 (2~4週間) は TIM 2回/日、二重盲検期 (26週間) は本剤 (朝1回/日) とプラセボ (夜1回/日) の比較、非盲検期 (26週間) は本剤 (朝1回/日) の単剤療法として実施される。TIM 2回/日は非盲検期にも継続される。</p>
投与期間	導入期 2~4 週間、二重盲検期 26 週間、非盲検期 26 週間
主要評価項目	26 週目までのベースラインからの眼圧下降
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・26 週目の眼圧が 15mmHg、18mmHg 及び 21mmHg に到達した患者の割合 ・26 週目まで治療を継続した患者の割合 ・1 年後までの眼圧下降作用 ・安全性
結果	<p><有効性> 投与 26、52 週後の本剤の眼圧下降効果： 投与 26、52 週後の眼圧値は 19.4mmHg、18.9mmHg であり、投与 52 週後まで一定のレベルに維持され、眼圧下降効果の減弱は認められなかった。</p> <p><安全性> 1~26 週 (二重盲検期) の安全性は、138 例のうち有害事象は 81 例 (58.7%) に発現し、主な有害事象は眼刺激 (症状) 19 例 (13.8%)、上気道感染 15 例 (10.9%)、眼の充血 9 例 (6.5%) であった。 27~52 週 (非二重盲検期) の安全性は、122 例のうち有害事象は 66 例 (54.1%) に発現し、主な有害事象は眼刺激 (症状) 13 例 (10.7%)、白内障 6 例 (4.9%)、視力低下 5 例 (4.1%) であった。 なお、本治験では、重篤な有害事象を除き治験薬との関連性は調査しなかった。</p>

(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

特定使用成績調査（調査期間：2010年10月～2014年4月）¹⁶⁾

緑内障及び高眼圧症患者を対象に、本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として特定使用成績調査を実施した。

安全性解析対象症例 618 例において、副作用発現症例率は 11.8% (73/618 例) であり、主な副作用は、眼刺激 3.6% (22/618 例)、点状角膜炎 1.6% (10/618 例)、睫毛の成長 1.5% (9/618 例) 及び角膜障害 1.1% (7/618 例) であった。本調査における副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。重篤な副作用は眼帯状疱疹、角膜障害、不安定狭心症及び喘息（各 1 例 1 件）であった。副作用発現に影響を及ぼす患者背景因子を検討した結果、眼の合併症の有無、眼以外の合併症の有無及び眼の既往症の有無別の副作用発現率に有意差が認められたが、これらの因子の有無で副作用の種類に大きな違いは認められず、転帰にも問題は認められなかった。また、副作用発現症例率は高齢者（65 歳以上）で 12.5% (49/391 例) に認められ、非高齢者と比較して副作用発現症例率と副作用の種類に大きな違いはなかった。腎機能障害患者及び肝機能障害患者に副作用は認められなかった。

有効性解析対象症例 618 例において、有効率*は 82.8% (512/618 例) であり、「判定不能」の 46 例を除外した有効率は 89.5% (512/572 例) であった。本剤投与開始前から 104 週まで（中止症例は中止時点）の眼圧を検討した結果、前治療薬数別（「前治療 1 剤から本剤単剤」、「前治療 2 剤から本剤単剤」及び「前治療 3 剤から本剤単剤」の 3 集団）では、前治療 3 剤群を除くいずれの集団においても、投与開始前と比較して眼圧の下降が認められた。また、患者背景因子別に有効性を検討した結果、前治療薬（チモロールマレイン酸塩）ありでは 88.1% (155/176 例)、なしでは 80.7% (355/440 例) であり、前治療薬（チモロールマレイン酸塩又はその他）において有効率に有意差が認められた。高齢者（65 歳以上）、腎機能障害患者及び肝機能障害患者において有効率に有意差は認められなかった。

※観察期間終了時に担当医師による「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 段階評価し、「有効」とされた症例を有効症例、有効性解析対象に占める有効症例の割合を有効率とした。

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

該当資料なし

(7) その他

1) 国内第Ⅲ相試験

(①013 試験、②050 試験)

①ブリッジング試験として実施した原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 77 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験（対照薬：チモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液）において、導入期にチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液を 4 週間点眼後、二重盲検期に本剤を 6 週間点眼したときの眼圧下降率の海外第Ⅲ相試験（ブリッジング対象試験）との差（ブリッジング試験－海外第Ⅲ相試験）とその 95%信頼区間（調整済み平均値±標準誤差、ベースライン眼圧値を共変量、試験を要因とした共分散分析）は 2.2 ± 1.7 [-1.2, 5.5] % であり、海外第Ⅲ相試験と同等の眼圧下降作用が認められた。また、本剤 6 週間点眼後の眼圧下降値及び眼圧下降率の対照薬との差（本剤群－対照薬群）とその 95%信頼区間（調整済み平均値±標準誤差、ベースライン眼圧値を共変量、投与群を要因とした共分散分析）は、それぞれ 1.9 ± 0.5 [0.9, 2.9] mmHg 及び 8.2 ± 2.4 [3.4, 13.0] % であった¹²⁾。

眼圧値 (mmHg)、眼圧下降値 (mmHg)、眼圧下降率 (%) の比較 (PPS)

	本剤投与群 (n=55)	対照薬群 (n=20)
ベースライン (二重盲検期開始時) 眼圧値	21.5±2.8	22.1±2.3
二重盲検期終了時 (6 週後) 眼圧値	18.4±3.1	20.8±3.8
二重盲検期終了時 (6 週後) 眼圧下降値	3.2±2.0	1.3±2.0
二重盲検期終了時 (6 週後) 眼圧下降率	14.7±9.2	6.2±9.2

眼圧下降率 = (眼圧下降値 / ベースライン眼圧値) × 100 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 289 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験（対照薬：ラタノプロスト 0.005%点眼液）において、導入期にラタノプロスト 0.005%点眼液を 4 週間点眼後、二重盲検期に本剤を 8 週間点眼したときの眼圧下降値の対照薬との差（本剤－対照薬）とその 95%信頼区間は 1.0 [0.5, 1.4] mmHg であり、対照薬と比較して有意な眼圧下降作用が認められた (p<0.001、ベースライン眼圧値を共変量、投与群を要因とした共分散分析)¹⁴⁾。

眼圧値及び眼圧下降値 (mmHg) の比較 (ITT、LOCF)

	本剤投与群 (n=144)	対照薬群 (n=145)
ベースライン (二重盲検期開始時) 眼圧値	19.6±2.6	19.6±2.7
二重盲検期終了時 (8 週後) 眼圧値	17.0±2.7	18.0±2.5
二重盲検期終了時 (8 週後) 眼圧下降値	2.6±2.4	1.6±2.2
眼圧下降値の群間差(本剤－対照薬)とその 95% 信頼区間	1.0 [0.5, 1.4]	

平均値±標準偏差

2) 海外第Ⅲ相試験

(①004 試験、②020 試験)

- ①原発開放隅角緑内障、色素緑内障、落屑緑内障又は高眼圧症患者 436 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験（ブリッジング対象試験、対照薬：ラタノプロスト 0.005%点眼液、チモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液）において、導入期にチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液を 2～4 週間点眼後、二重盲検期に本剤を 26 週間点眼したときの点眼 2、13 及び 26 週後を通じた平均眼圧下降値は、いずれの対照薬と比較しても統計学的に有意であった（ $p < 0.001$ 、ベースライン眼圧値を共変量、患者を変量効果、施設、来院時期、投与群を要因とし、投与群と来院時期の交互作用を組み込んだ反復測定による共分散分析¹³⁾）。

眼圧値及び眼圧下降値（mmHg）の比較（ITT、LOCF）

		本剤投与群 (n=140)	LAT 投与群 (n=147)	TIM 投与群 (n=149)
ベースライン（二重盲検期開始時）眼圧値		21.6±3.8	22.5±4.0	22.5±4.1
眼圧下降値	2 週後	2.8±2.8	1.7±3.5	0.9±3.2
	13 週後	2.7±2.9	1.8±3.7	0.9±3.5
	26 週後	2.7±3.1	2.1±3.8	1.1±3.6
点眼 2、13 及び 26 週後を通じた平均眼圧下降値の群間差（本剤－対照薬）とその 95% 信頼区間		—	1.2 [0.5, 1.8]	1.9 [1.2, 2.5]

平均値±標準偏差

LAT：ラタノプロスト 0.005%点眼液、TIM：チモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液

- ②原発開放隅角緑内障、色素緑内障、落屑緑内障又は高眼圧症患者 487 例を対象とした無作為化二重盲検比較試験（対照療法：ラタノプロスト 0.005%点眼液及びチモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液の併用療法）において、5 日～4 週間のウォッシュアウト後、二重盲検期に本剤を 12 週間点眼したときの眼圧下降値の対照療法との差（本剤－対照療法）とその 95%信頼区間は 0.3 [-0.7, 0.1] mmHg であり、対照療法群に対する非劣性が示された（ベースライン眼圧値を共変量、投与群と施設を要因とした共分散分析¹⁷⁾）。

眼圧値及び眼圧下降値（mmHg）の比較（ITT、LOCF）

		本剤投与群 (n=248)	対照療法群 (n=239)
ベースライン（二重盲検期開始時）眼圧値		25.4±2.3	25.3±2.4
二重盲検期終了時（12 週後）眼圧値		16.8±2.7	16.5±2.6
二重盲検期終了時（12 週後）眼圧下降値		8.6±2.9	8.8±3.0
眼圧下降値の群間差（本剤－対照療法）とその 95%信頼区間		0.3 [-0.7, 0.1]	

平均値±標準偏差

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

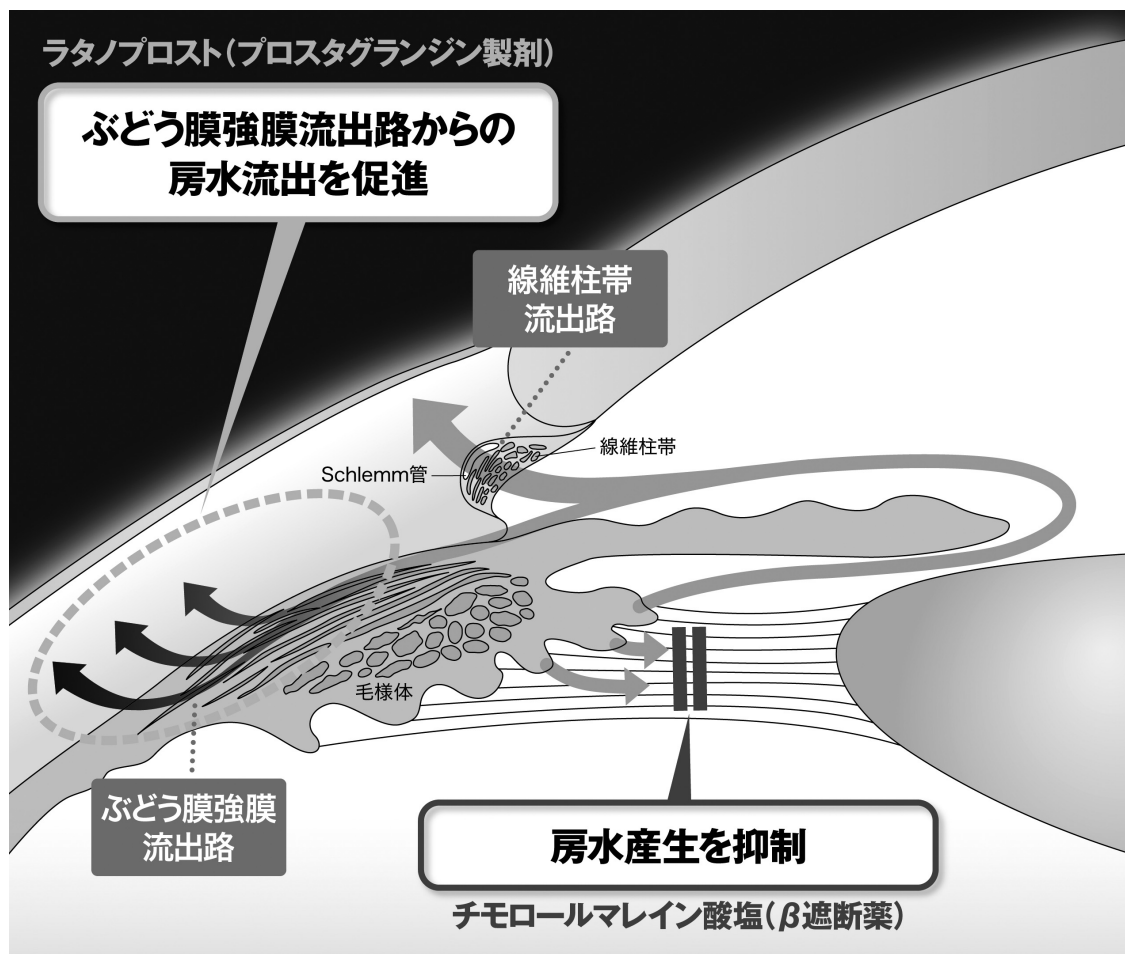
ラタノプロスト：プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 及びその誘導體

チモロールマレイン酸塩： β 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

本剤は、ラタノプロストによるぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進、及びチモロールマレイン酸塩による房水産生抑制の2つの異なる作用機序によって眼圧を下降させると考えられている。



監修：四谷しらと眼科 院長 白土 城照

ラタノプロスト : 18) ~20)

ラタノプロストは、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ (PGF_{2 α}) 誘導体であり以下の機序により眼圧下降作用を現す。

眼圧は、房水の産生と流出により調整されている。房水は毛様体突起で産生され、瞳孔を通過して前房に入る。前房からの房水の排出には2つの経路が存在する。1つは線維柱帯を通過してシュレム管に入り、最終的には上強膜静脈から眼外へ排出される経路（線維柱帯流出経路）と、もう1つは虹彩根部及び毛様体筋を経て上毛様体腔及び上脈絡膜腔に入り、強膜から眼外へ排出される経路（ぶどう膜強膜流出経路）である。

従来より臨床使用されている眼圧下降薬の作用機序は、例えば β 遮断薬や炭酸脱水酵素阻害薬では房水の産生量の抑制、ピロカルピンやエピネフリンでは線維柱帯流出量の増加とされている。ラタノプロストの眼圧下降における作用機序は、これらのものとは異なり、ぶどう膜強膜流出経路からの房水流出量の増加と考えられており、健常人にラタノプロスト点眼液を点眼後、フルオロフォトメトリーにより房水動態を検討したところ、ぶどう膜強膜流出量の増加が報告されている。

また、細胞レベルでの機序は不明であるが、一般に、プロスタグランジンの生理作用はプロスタノイド受容体 (FP、EP、TP、IP 及び DP) を介するものであり、PGF_{2 α} の作用はプロスタノイド受容体のサブクラスのうち主に FP 受容体を介して発現すると考えられている。

眼圧下降作用を有する PGF_{2 α} とラタノプロストの、プロスタノイド受容体への親和性に関する共通点は、FP 受容体への高い親和性であることから、ラタノプロストの眼圧下降作用（ぶどう膜強膜流出量の増加作用）は、この FP 受容体を介して発現しているものと考えられる。

チモロールマレイン酸塩 : 21) ~26)

眼圧下降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試験において、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た。しかし房水流出率の増加が関与するとの報告もある。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ラタノプロスト：

1) 正常眼圧に対する眼圧下降作用²⁷⁾

ラタノプロストの正常眼圧に対する眼圧下降作用を、サル、ウサギ及びネコで検討した。サルに対する単回点眼試験では、点眼後4～6時間より3 μ g/眼以上で有意な眼圧下降が用量依存的に認められた。また、5日間の反復点眼試験では、点眼期間中安定した眼圧下降作用が維持され、反復点眼による作用の減弱はみられなかった。一方、ネコでは3 μ g/眼で、ウサギでは10 μ g/眼で明確な眼圧下降作用は認められなかった。

これらの結果から、本剤の眼圧下降作用は動物種により感受性の違いがあるものと考えられた。

2) 高眼圧モデルにおける眼圧下降作用²⁸⁾

ラタノプロストの高眼圧に対する眼圧下降作用を、サル及びウサギの高眼圧モデルで検討した。サルにおけるレーザー照射による高眼圧に対して3 μ g/眼の単回点眼では少数例(n=3)での検討であったため、ラタノプロストの明確な眼圧下降作用は認められなかったが、n=8で実施した2.5 μ g/眼の5日間反復点眼試験では点眼初日より有意な眼圧下降が認められ、その作用はイソプロピルウノプロストン60 μ g/眼より強力であった。ウサギにおける水負荷による眼圧上昇に対して、ラタノプロスト10 μ g/眼の単回点眼では抑制作用は認められなかった。

これらの結果から、本剤の眼圧下降作用は動物種により感受性の違いがあるものと考えられた。

3) 健常人又は緑内障・高眼圧症患者に対する作用^{29)～33)}

健常人又は緑内障・高眼圧症患者にラタノプロスト点眼液を点眼した場合、瞳孔径、視力、血圧及び脈拍数に影響を及ぼすことなく眼圧を下降させた。

チモロールマレイン酸塩：

1) 眼圧下降作用（ウサギ）³⁴⁾

ウサギにおける α -キモトリプシン惹起高眼圧及び水負荷による眼圧上昇試験において、チモロールマレイン酸塩の点眼は有意に眼圧上昇を抑制することが認められた。

2) β -受容体遮断作用（ラット、イヌ、ネコ）^{35)、36)}

ラット、イヌ、ネコにチモロールマレイン酸塩を全身投与した場合、イソプロテレノールにより惹起された心拍数、心筋収縮力及び心拍出量の増加は著明に抑制され、チモロールマレイン酸塩の β 遮断作用はピンドロールと同程度、プロプラノロールより数倍強力であった。またチモロールマレイン酸塩は有意な内因性交感神経刺激作用、直接心筋抑制作用、局所麻酔作用を示さなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照

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

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

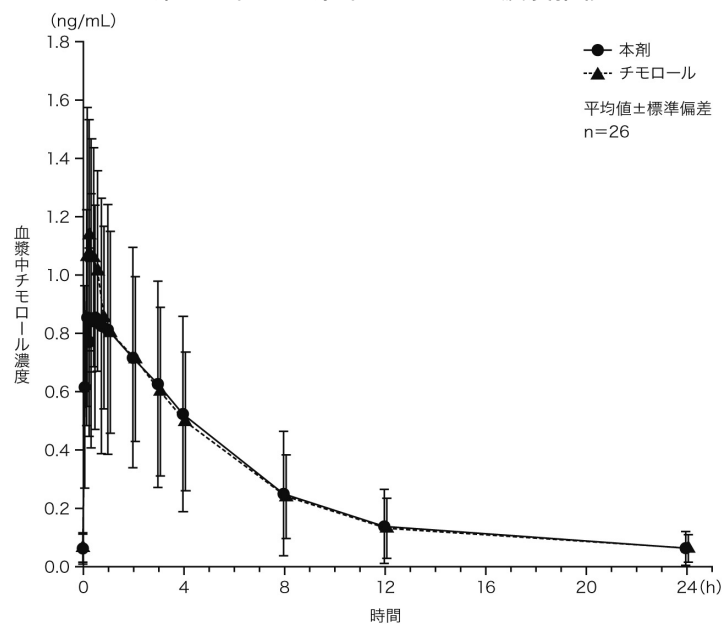
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

血漿中濃度（外国人データ）³⁷⁾

欧米人健康成人男女（50～80歳）26例に本剤を1日1回5日間両眼に各1滴点眼したところ、ラタノプロストの活性代謝物であるラタノプロスト遊離酸は約半数の被験者で検出限界下限値（30pg/mL）未満であり、ラタノプロスト単剤点眼後と同様の結果であった。

一方、定常状態において、チモロールは点眼後約40分で最高血漿中濃度（約1ng/mL）に達し、半減期約6時間で消失した。定常状態時の血漿中濃度-時間曲線下面積は5.1ng・h/mLであり、チモロールマレイン酸塩単剤点眼後とほぼ同様の結果であった。

欧米人健康成人に本剤又はチモロールマレイン酸塩を1日1回5日間連続点眼した後の
第5日目の血漿中チモロール濃度推移



欧米人健康人に本剤又はチモロールマレイン酸塩を1日1回5日間連続点眼した後の
第4及び5日目の血漿中チモロールの薬物動態パラメータ

チモロールの 薬物動態パラメータ	本剤点眼		チモロールマレイン酸塩点眼	
	第4日	第5日	第4日	第5日
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	5.8±3.6	6.2±4.1	6.3±3.2	6.2±3.0
C _{max} (ng/mL)	0.96±0.41	1.05±0.43	1.30±0.52	1.33±0.47
T _{max} (h)	0.63±0.74	0.57±0.58	0.36±0.42	0.30±0.24
t _{1/2} (h)	6.1±1.6	5.7±1.5	6.1±1.4	6.3±1.6

n=26、算術平均値±標準偏差

欧米人健康人に本剤又はチモロールマレイン酸塩を1日1回5日間連続点眼した後の
第4及び5日目の血漿中チモロール AUC_{0-∞}

	AUC _{0-∞} の幾何平均値 (ng・h/mL)	比 (本剤投与群/チモロールマレイン酸塩投与群) [90%信頼区間]
本剤投与群 (n=26)	5.1	0.91 [0.83, 0.99]
チモロールマレイン酸塩投与群 (n=26)	5.7	

血漿及び房水中ラタノプロスト遊離酸及びチモロールの定量法

[血漿中] ラタノプロスト遊離酸: ラジオイムノアッセイ (RIA)、チモロール: ラジオレセプターアッセイ (RRA)

[房水中] 時間分解蛍光免疫測定法 (TR-FIA)

<参考: ラタノプロスト> (外国人データ)

³H-ラタノプロスト投与後 (単回点眼及び静脈内投与) の血漿中放射能及び PhXA85 (ラタノプロスト遊離酸) の薬物動態パラメータ³⁸⁾

(健康白人男性4名、平均65歳、スウェーデン)

³H-ラタノプロスト投与後の放射能の薬物動態パラメータ

投与経路	n	投与量	C _{max} (ng・eq./mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} α (h)	T _{1/2} β (h)	AUC _{0-∞} (ng・eq./mL)
点眼	4	1.15 μg/眼×2	0.0636 ±0.0118	0.333 ±0.246	*	1.842 ±0.134	0.165 ±0.025
静脈内	4	216.1 μg/人	12.43± 2.007 (15分)	—	0.237 ±0.174	1.471 ±0.315	20.20 ±2.930

*: α相の T_{1/2} は算出できず 値は平均±標準偏差

³H-ラタノプロスト投与後のラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータ

投与経路	n	投与量	C _{max} (ng・eq./mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	AUC _{0-∞} (ng・eq./mL)	Cl (L/h・kg)	V (L/kg)
点眼	3	1.15 μg/眼×2	0.053	5	17	0.0337	0.88	0.36
静脈内	4	216.1 μg/人	11.6±1.4	—	16.6 ±0.9	7.15 ±0.79	0.40 ±0.04	0.16 ±0.02

値は平均±標準偏差

<参考: チモロール>

血漿中半減期: 健康人に5mg、10mg、20mgを単回経口投与したとき血中消失半減期は約2.8時間であった³⁹⁾。

(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

<参考：ラタノプロスト>

「VII-1. (3) <参考：ラタノプロスト>」の項参照

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：ラタノプロスト>

「VII-1. (3) <参考：ラタノプロスト>」の項参照

<参考：チモロール>

「VII-1. (3) <参考：チモロール>」の項参照

健康成人に 5mg、10mg、20mg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは約 60%であった³⁹⁾。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

<参考：ラタノプロスト>

「VII-1. (3) <参考：ラタノプロスト>」の項参照

(5) クリアランス

該当資料なし

<参考：ラタノプロスト>

「VII-1. (3) <参考：ラタノプロスト>」の項参照

<参考：チモロール>

静脈内投与では、7.3mL/min/kg であった⁴⁰⁾。

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考：ラタノプロスト>

「VII-1. (3) <参考：ラタノプロスト>」の項参照

<参考：チモロール>

静脈内投与では、3.5L/kgであった⁴¹⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：ラタノプロスト>

約53～87% (ヒト血漿に³H-PhXA85 (ラタノプロスト遊離酸) (0.001～1 μg/mL) を添加し限外ろ過法で測定)

<参考：チモロール>

約60% (日局)

3. 吸収

(動物データ)

本剤中のラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩の体内動態を評価するために、ウサギに本剤を点眼した後のラタノプロスト遊離酸 (活性本体) 及びチモロールの房水及び血漿中濃度推移を検討し、ラタノプロスト又はチモロールマレイン酸塩を点眼したときの結果と比較した。

作用部位近傍と考えられる房水中の濃度推移は、ラタノプロスト遊離酸及びチモロールのいずれにおいても、ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合剤点眼時及びラタノプロスト又はチモロールマレイン酸塩点眼時で類似していた。また、血漿中のチモロール濃度についても、本剤点眼時及びチモロールマレイン酸塩点眼時で類似した結果を示したことから、本剤中のラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩は、それぞれ単剤を点眼した場合と同様な体内動態を示し、作用部位において薬理作用を発揮し得るものと考えられた。

<参考：ラタノプロスト>

眼局所に点眼したラタノプロストは、薬理活性本体であるラタノプロスト遊離酸に加水分解され、一部は角膜を透過し眼内に移行する。その他は、結膜、鼻粘膜及び消化管から吸収され全身循環系に入ると考えられる。

(動物データ)^{42)、43)}

ブタ角膜を用いた *in vitro* 試験において、ラタノプロストは角膜上皮に存在するエステラーゼによって、ラタノプロスト遊離酸に完全に加水分解され、角膜透過した。角膜透過係数は 6.8×10^{-6} (cm/s) であった。

<参考：チモロールマレイン酸塩>

(動物データ)⁴⁴⁾

白色ウサギに¹⁴C-チモロールマレイン酸塩を点眼した場合、角膜から速やかに吸収され、角膜、虹彩、毛様体、前房水などに高度に分布するが、水晶体、視神経、血漿などへの分布は少ないことが認められた。一方、有色ウサギでは、メラニン色素を含まない組織での分布は白色ウサギと同等であるが、メラニン色素を含む虹彩、毛様体、網脈絡膜には高度に分布することが認められた。

4. 分布

ラタノプロスト遊離酸及びチモロールの房水及び血漿中濃度推移は、ラタノプロスト又はチモロールマレイン酸塩単剤を投与した結果とそれぞれ類似しており、ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液が体内に吸収された後の体内動態はラタノプロスト又はチモロールマレイン酸塩単剤投与時の体内動態で評価できるものと考えられたことから、ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液についての分布、代謝及び排泄に関する試験は実施しなかった。

以下、ラタノプロストとチモロールマレイン酸塩それぞれのデータを記載する。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：チモロール>

(動物データ：ラット)⁴⁵⁾

ラットに¹⁴C-チモロールマレイン酸塩 1、5、10mg/kg を経口投与した試験において、1時間後、脳ではそれぞれ 1.5、4.8、55.4ng/g が認められている。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラタノプロスト>

(動物データ：ラット)⁴⁶⁾

妊娠中期(12日目)及び後期(18日目)のラットに³H-ラタノプロストを200 μ g/kg 単回静脈内投与し、母獣及び胎児の放射能濃度を測定した。

妊娠中期のラットにおける放射能濃度は、母獣血漿>子宮>胎盤>卵巣>胎児の順で、胎児－胎盤関門により放射能の移行は効果的に阻止されたが、妊娠後期のラットでは阻止能の低下が認められた。なお、胎児へ移行した放射能は主として肝臓に分布した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラタノプロスト>

(動物データ：ラット)⁴⁷⁾

分娩14日目の授乳ラットに³H-ラタノプロスト200 μ g/kgを単回静脈内投与し、乳汁及び血漿中の放射能濃度を測定した。

³H-ラタノプロスト投与後の乳汁中放射能濃度は投与後緩やかな減少を示したものの血漿中濃度を常に上回る推移を示し、本剤の乳汁中への移行が認められた。

<参考：チモロール>⁴⁸⁾

外国データでは出産後よりチモロール点眼液0.5%を点眼していた授乳婦(34歳)にチモロール点眼液0.5%1滴を片眼に1回点眼したところ、血漿中に0.93ng/mL、母乳中に5.6ng/mLの移行が認められた。成人経口投与時と比較すると微量ではあるが、乳児に対する安全性は確立されておらず、本剤及びチモロール点眼液0.5%の点眼中は授乳を中止させること。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

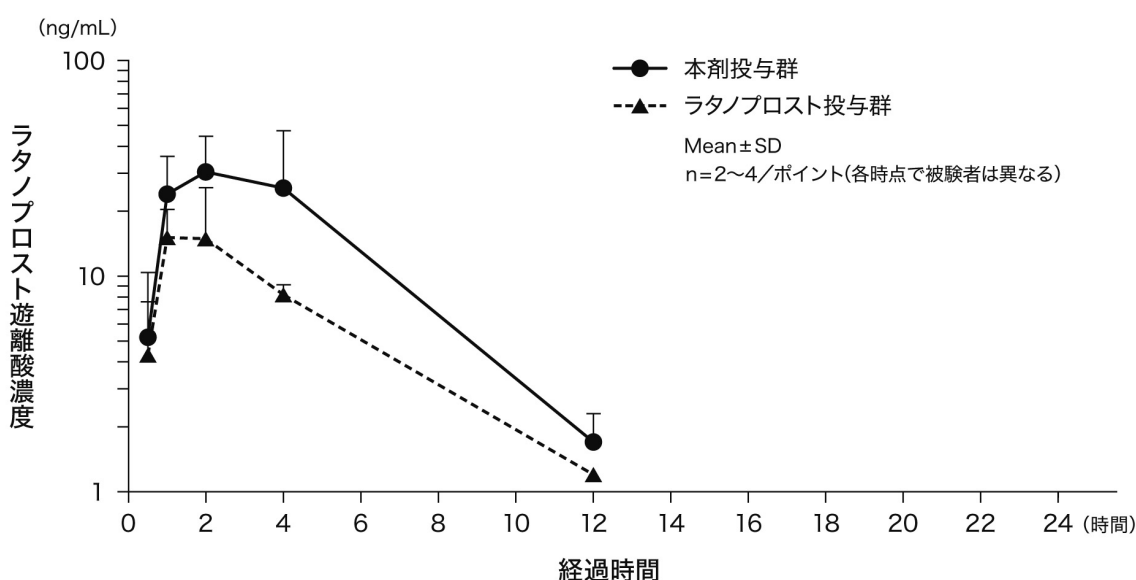
(5) その他の組織への移行性

房水中濃度（外国人データ）⁴⁹⁾

白内障手術を受ける患者（欧米人）76例を対象として、本剤（ラタノプロスト0.005%、又はチモロールマレイン酸塩0.5%）を手術24～0.5時間前のいずれかの時期に1滴点眼し、手術時に房水を採取してラタノプロストの活性代謝物であるラタノプロスト遊離酸及びチモロールの房水中濃度を測定した。

1) ラタノプロスト遊離酸濃度

本剤投与群では点眼後2時間で最高房水中濃度（Cmax）である約30ng/mLに達し、房水中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）は206ng・h/mLであった。ラタノプロスト単剤点眼後と比較してCmaxは約2倍、AUC_{0-∞}は2.4倍高値を示した。いずれの薬剤を投与した場合も、投与12時間後での房水中ラタノプロスト遊離酸濃度は極めて低く、投与24時間後には定量限界下限値（0.3ng/mL）未満に達した。



房水中ラタノプロスト遊離酸濃度推移

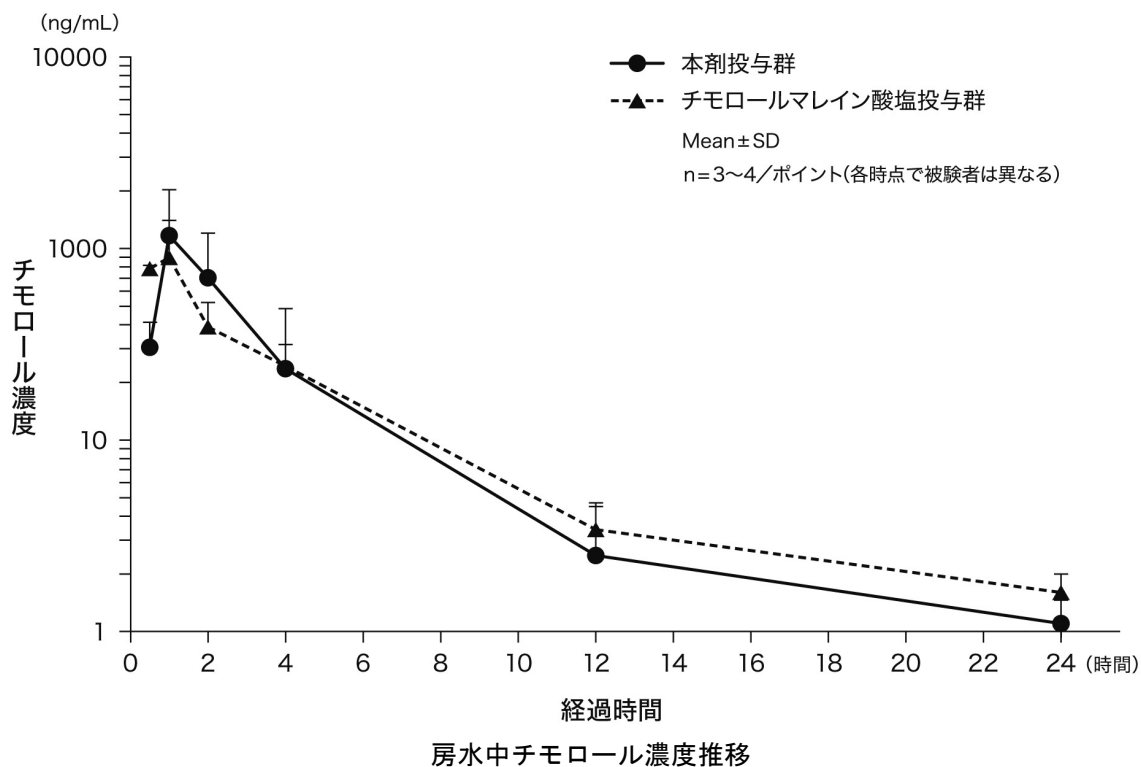
房水中ラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータ

	本剤投与群	ラタノプロスト投与群
Tmax (h)	2	1
Cmax (ng/mL)	30.4	15.1
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	206	86.3
t _{1/2} (h)	2.3	2.8

n=2~4/ポイント（各時点で被験者は異なる）、平均の濃度推移から算出

2) チモロール濃度

本剤投与群では点眼後1時間でC_{max} 約1 μg/mLに達し、AUC_{0-∞}は3644ng・h/mLであり、チモロールマレイン酸塩単剤点眼後と同様の結果であった。



房水中チモロール薬物動態パラメータ

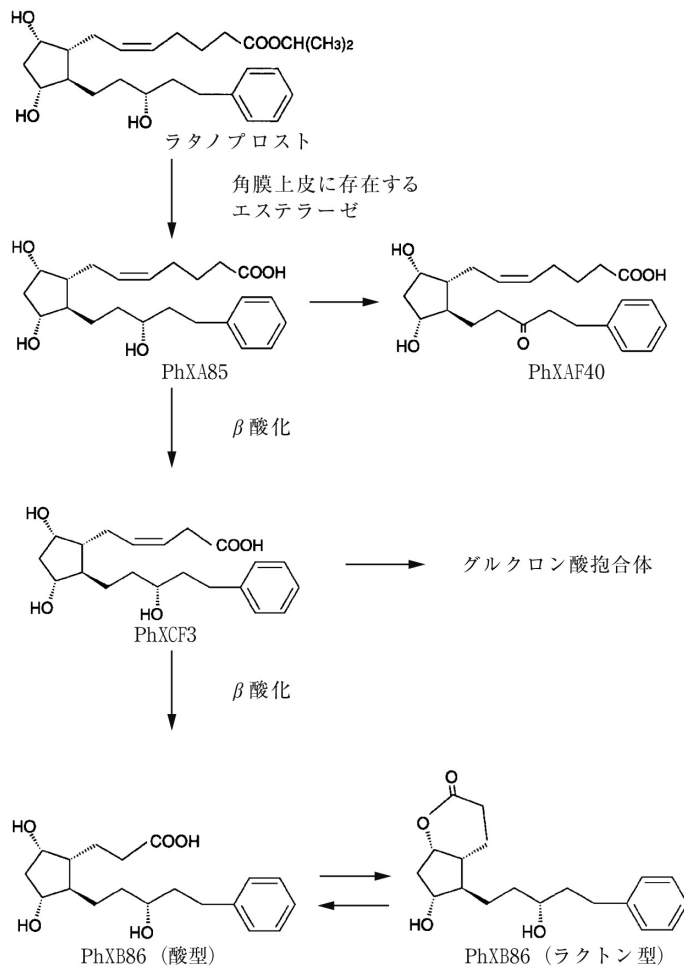
	本剤投与群	チモロールマレイン酸塩投与群
T _{max} (h)	1	1
C _{max} (ng/mL)	1167	898
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	3644	3409
t _{1/2} (h)	3.9	4.7

n=3~4/ポイント (各時点で被験者は異なる)、平均の濃度推移から算出

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

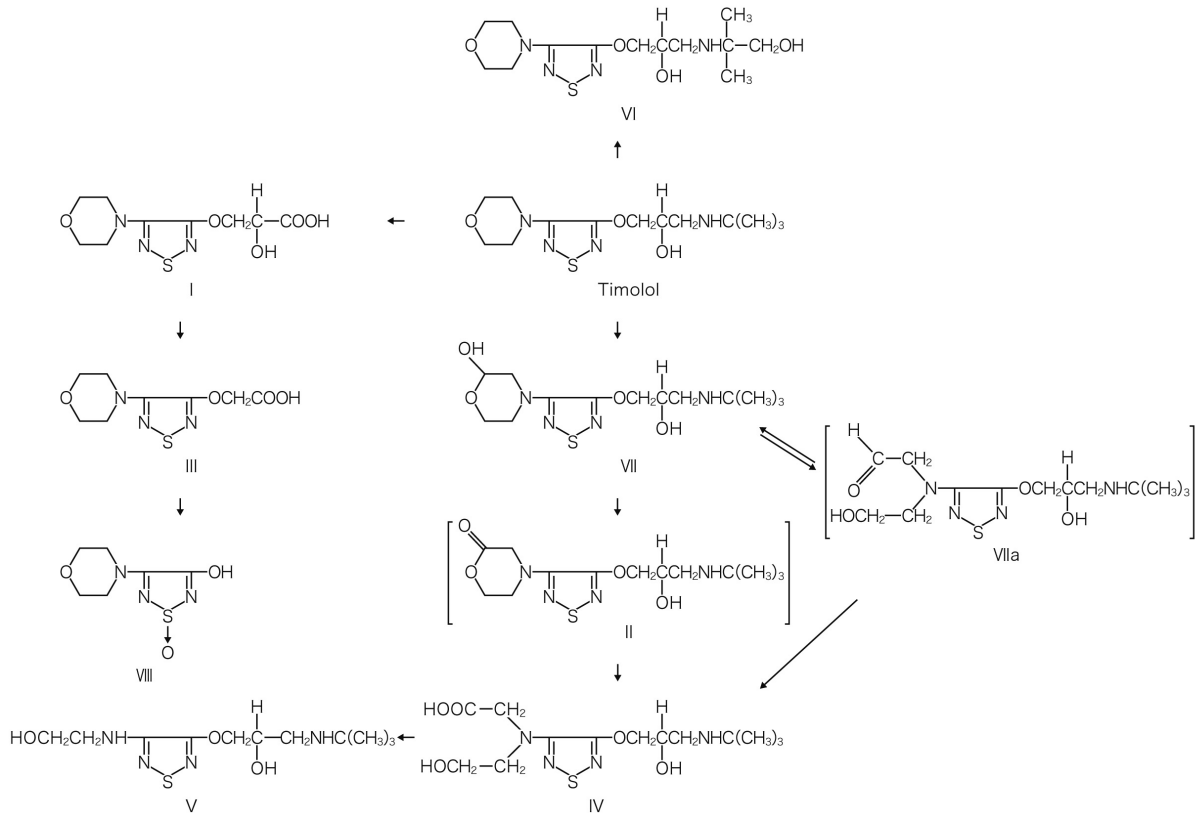
<参考：ラタノプロスト>



<参考：チモロール>

(外国データ)⁵⁰⁾

健康成人に ¹⁴C-チモロールマレイン酸塩を経口投与した際の 24 時間までの尿中の主要代謝物は、モルホリン環開裂物である *N*-[4-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-*N*-(2-hydroxyethyl)glycine (IV) と 1-(1,1-dimethylethyl)amino-3-[[4-[(2-hydroxyethyl)amino]-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]-2-propanol (V) である。これらの代謝物はそれぞれ経口投与量の 30% 及び 10% 存在することが示されている。なお、代謝物 IV は不活性であるが、V はチモロールの 1/7 の β-遮断作用を有している。



また、チモロールマレイン酸塩の一部は肝で代謝され、主として腎より排泄される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

<参考：ラタノプロスト>

該当資料なし

<参考：チモロール>

CYP2D6⁵²⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

<参考：ラタノプロスト>

該当資料なし

<参考：チモロール>

チモロールマレイン酸塩を経口投与したとき、投与量の約 40% は初回通過にて除去された³⁹⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

<参考：ラタノプロスト>

PhXA85：ラタノプロストの遊離酸で薬理活性本体

PhXA85 以外の代謝物（PhXAF40、PhXB86、PhXCF3）の眼に対する生物学的活性を、*in vitro*（ネコ虹彩括約筋に対する作用）の試験で検討した結果、各々の代謝物の活性はラタノプロスト活性本体に対して PhXAF40 は 1/10、PhXCF3 は 1/100、PhXB86 は完全に不活性であった⁵³⁾。

<参考：チモロール>

「VII-5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

<参考：ラタノプロスト>

「VII-1. (3) <参考：ラタノプロスト>」の項参照

<参考：チモロール>

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<参考：ラタノプロスト>

(外国人データ)

³H-ラタノプロストを健康成人男性 4 名に単回点眼（1.15 μg/眼 両眼に点眼）し、尿、糞中への排泄を検討した。

点眼後の尿中排泄率は 86% でほぼ 24 時間で排泄が完了した。糞中排泄率は 15% でほぼ 72 時間で完了した。

<参考：チモロール>

主として腎⁵⁴⁾

(2) 排泄率

<参考：ラタノプロスト>

「VII-6. (1) <参考：ラタノプロスト>」の項参照

<参考：チモロール>

(外国人データ)

健康成人、緑内障患者にチモロールマレイン酸塩 0.5% を 1 回 2 滴（800 μg）点眼したとき、点眼量の 12~88% が眼外にあふれ、投与後 24 時間までの尿中に排泄された未変化体は健康成人で 18~76 μg、緑内障患者で 14~60 μg であった。

なお、同じく外国のデータでは、健康成人に ¹⁴C-チモロールマレイン酸塩 4mg を経口投与した場合、チモロールマレイン酸塩とその代謝物は、24 時間以内に投与量の約 73%（尿中に 68%、糞中に 5%）が排泄された⁵⁵⁾。また、24 時間尿中の未変化体排泄量は 17% であった³⁹⁾。

(3) 排泄速度

<参考：ラタノプロスト>

「VII-6. (1) <参考：ラタノプロスト>」の項参照

<参考：チモロール>

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

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 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤は、承認時までの臨床試験において、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者への投与は行っていないが、当該患者に本剤を投与した場合は、重篤な過敏症症状が発現する可能性があるため、一般的な注意事項として設定した。

よって、本剤は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

また、本剤は防腐剤としてベンザルコニウム塩化物を含有しているため、ベンザルコニウム塩化物によると思われる過敏症の既往歴のある患者に対しても投与しないこと。

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]

（解説）

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩は、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に投与すると、 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ので投与禁忌とされている。

本剤は、承認時までの臨床試験において、当該患者への投与は行っていないが、本剤に関しても同様のおそれがあることから、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には投与しないこと。

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]

（解説）

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩は、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に投与すると、 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ので投与禁忌とされている。

本剤は、承認時までの臨床試験において、当該患者への投与は行っていないが、本剤に関しても同様のおそれがあることから、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には投与しないこと。

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. 重要な基本的注意

8.1 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。

(解説)

一般に、点眼剤の全身への主な吸収経路は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜より吸収される。

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩は、β遮断薬であり全身的に吸収された場合、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。

よって、本剤においても、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。

(「Ⅷ-11. 適用上の注意」参照)

8.2 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。[11.1.1 参照]

(解説)

本剤の有効成分であるラタノプロストは、投与により虹彩色素沈着が徐々に増加し、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。さらに、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、臨床所見によってあまり発見されない。使用成績調査⁵⁶⁾においても虹彩色素沈着の発現が認められている。

本剤は、承認時までの外国臨床試験において虹彩色素沈着の発現が認められているので、本剤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すること。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

(参考)

本剤の外国臨床試験¹³⁾において、虹彩色素沈着の増強は、26週目では患者の15%、また、52週目では23~26%に認められた。ラタノプロスト投与から本剤非盲検投与へ移行した患者では、虹彩色素沈着増強は52週目で32~37%に認められた。虹彩色素沈着の発現率は、虹彩が混合色の患者において高くみられた。

8.3 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。

(解説)

本剤は、承認時までの国内臨床試験において角膜障害(角膜炎、点状表層角膜炎、角膜びらんを含む)の発現が認められている。

本剤の有効成分であるラタノプロストは、使用成績調査⁵⁶⁾において角膜上皮障害(点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん)の発現が認められている。

よって、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。

8.4 縮瞳薬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ことから、本剤投与の際も注意すること。

(解説)

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩は、縮瞳薬から切り替える場合、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。

本剤での検討は行っていないが、本剤に関しても同様のおそれがあることから、本剤投与の際も注意すること。

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、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。

(解説)

本剤の有効成分であるラタノプロストは、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必要がある。

本剤は、承認時までの外国臨床試験において霧視の発現が認められているため、本剤投与の際も同様の注意をすること。

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

肺高血圧症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]

(解説)

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩は、肺高血圧による右心不全のある患者に投与すると、 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。

本剤は、承認時までの臨床試験において、当該患者への安全性は確立していないが、本剤に関しても同様のおそれがあることから、肺高血圧による右心不全のある患者には慎重に投与すること。

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]

(解説)

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩は、うっ血性心不全のある患者に投与すると、 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。

本剤は、承認時までの臨床試験において、当該患者への安全性は確立していないが、本剤に関しても同様のおそれがあることから、うっ血性心不全のある患者には慎重に投与すること。

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。

(解説)

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩は、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に投与すると、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。

本剤は、承認時までの臨床試験において、当該患者への安全性は確立していないが、本剤に関しても同様のおそれがあることから、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には慎重に投与すること。

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。

(解説)

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩は、コントロール不十分な糖尿病のある患者に投与すると、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必要がある。

本剤は、承認時までの臨床試験において、当該患者への安全性は確立していないが、本剤に関しても同様のおそれがあることから、コントロール不十分な糖尿病のある患者には、血糖値に注意し慎重に投与すること。

9.1.5 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すとの報告がある。

(解説)

本剤の有効成分であるラタノプロストは、無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者に投与すると、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したとの報告⁵⁷⁾、⁵⁸⁾がある。

本剤は、承認時までの臨床試験において、当該患者への安全性は確立していないが、本剤に関しても同様のおそれがあることから、無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者には慎重に投与すること。

9.1.6 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。

（解説）

本剤の有効成分であるラタノプロストは、眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者に投与すると、眼圧上昇がみられたとの報告⁵⁹⁾がある。

本剤は、承認時までの臨床試験において、当該患者への安全性は確立していないが、本剤に関しても同様のおそれがあることから、眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者には慎重に投与すること。

9.1.7 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。

（解説）

本剤の有効成分であるラタノプロストは、ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者に投与すると、角膜ヘルペスがみられたとの報告⁶⁰⁾がある。

本剤は、承認時までの臨床試験において、当該患者への安全性は確立していないが、本剤に関しても同様のおそれがあることから、ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者には慎重に投与すること。

9.1.8 閉塞隅角緑内障患者

使用経験が少ない。

（解説）

本剤は、承認時までの臨床試験において閉塞隅角緑内障患者への使用経験が少ないため、当該患者への安全性は確立していない。

よって、本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、慎重に投与すること。

（参考）

本剤の有効成分であるラタノプロストの使用成績調査⁵⁶⁾において、原発閉塞隅角緑内障における副作用発現症例率は27.62% (66/239)であり、原発開放隅角緑内障、続発緑内障における副作用発現率24.63% (396/1608)、27.72% (56/202)と比較して、有意差は認められていない ($p=0.310$ 、 χ^2 検定)。また、診断名別に認められた副作用の種類に特に違いはなく、重篤な副作用も認められなかった。

(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。

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 μ g/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。

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。

（解説）

本剤の有効成分であるラタノプロストは、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 μ g/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ている。

本剤は、承認時までの臨床試験において妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を行っていないので、当該患者への安全性は確立していない。

よって、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合は、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。

また、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ている。

(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：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。

（解説）

本剤の有効成分であるラタノプロスト及びその代謝物は、動物実験（ラット：静脈内投与）で、乳汁中へ移行することが報告されている⁴⁷⁾。

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩は、母乳中へ移行することがある。また、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ている。

本剤は、承認時までの臨床試験において授乳中の女性への投与を行っていないので、ヒトの母乳中への移行性は明らかではない。

よって、本剤を授乳中の女性に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

(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。

（解説）

本剤は、承認時までの臨床試験において小児以下、幼児、新生児又は低出生体重児までの小児領域全般への投与を行っていないので、当該患者への安全性は確立していない。

よって、本剤を小児等に投与する場合は、十分に注意すること。

(参考)

本剤の有効成分であるラタノプロストの使用成績調査⁵⁶⁾において、小児(15歳未満)は10例収集され、副作用発現症例率は20.00%(2/10)であり、15歳以上65歳未満、65歳以上の副作用発現率24.78%(303/1223)、25.94%(464/1789)と比較して、有意差は認められなかった(p=0.753、Fisher検定)。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要であるため設定した。

(参考)

本剤の有効成分であるラタノプロストの使用成績調査⁵⁶⁾において、高齢者(65歳以上)は1789例収集され、副作用発現症例率は25.94%(464/1789)であり、非高齢者(65歳未満)の副作用発現率24.74%(305/1233)と比較して、有意差は認められなかった(p=0.457、 χ^2 検定)。

腎機能障害を有する症例は58例収集され、副作用発現症例率は18.97%(11/58)であり、腎機能障害なしの副作用発現率25.29%(686/2712)と比較して、有意差は認められなかった(p=0.272、 χ^2 検定)。

また、腎機能障害の有無別に発現した副作用の種類に特に違いはなく、重篤な副作用も認められなかった。

肝機能障害を有する症例は76例収集され、副作用発現症例率は32.89%(25/76)であり、肝機能障害なしの副作用発現率24.92%(673/2701)と比較して、有意差は認められなかった(p=0.114、 χ^2 検定)。

また、肝機能障害の有無別に発現した副作用の種類に特に違いはなく、重篤な副作用も認められなかった。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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）		
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
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

（解説）

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩は、アドレナリン、ジピペフリン塩酸塩、カテコールアミン枯渇薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、ジギタリス製剤、CYP2D6 阻害作用を有する薬剤との相互作用が確認されており、併用に注意が必要である。

本剤の有効成分であるラタノプロストは、プロスタグランジン系点眼薬との相互作用が確認されており、併用に注意が必要である。

本剤は、承認時までの臨床試験において、当該薬剤との相互作用の検討は行っていないが、本剤に関しても同様の相互作用発現のおそれがあることから、本剤投与の際も併用に注意すること。

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩とオミデネパグ イソプロピルとの相互作用は、緑内障・高眼圧治療剤であるオミデネパグ イソプロピルの「使用上の注意」に準じて設定した。

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）

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。 [8.2 参照]

（解説）

本剤の有効成分であるラタノプロストは、使用成績調査⁵⁶⁾において虹彩色素沈着の発現が認められている。

本剤は、承認時までの外国臨床試験又は外国での市販後（2009年11月末現在）において、虹彩色素沈着の発現が認められている。

よって、本剤投与の際も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。

（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の解説参照）

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。

（解説）

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩投与により、眼類天疱瘡があらわれることがある。本剤は、承認時までの臨床試験及び外国での市販後（2009年11月末現在）において、眼類天疱瘡の発現は認められていないが、本剤投与の際も眼類天疱瘡があらわれるおそれがあるので、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。

11.1.3 気管支痙攣（頻度不明）、呼吸困難（頻度不明）、呼吸不全（頻度不明）

β 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]

（解説）

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩投与により、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがある。

本剤は、承認時までの外国臨床試験又は外国での市販後（2009年11月末現在）において、呼吸困難、呼吸不全の発現が認められている。

よって、本剤投与の際も気管支痙攣、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。

11.1.4 心ブロック（頻度不明）、心不全（頻度不明）、心停止（頻度不明）

β 遮断による陰性変時・変力作用により、心ブロック、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]

（解説）

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩投与により、心ブロック、心不全、心停止があらわれることがある。

本剤は、承認時までの外国臨床試験又は外国での市販後（2009年11月末現在）において、心ブロック、心不全、心停止の発現が認められている。

よって、本剤投与の際も上記同様の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。

11.1.5 脳虚血（頻度不明）、脳血管障害（頻度不明）

（解説）

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩投与により、脳虚血、脳血管障害があらわれることがある。

本剤は、承認時までの外国臨床試験又は外国での市販後（2009年11月末現在）において、脳虚血、脳血管障害の発現が認められている。

よって、本剤投与の際も上記同様の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。

11.1.6 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

（解説）

本剤の有効成分であるチモロールマレイン酸塩投与により、全身性エリテマトーデスがあらわれることがある。

本剤は、承認時までの臨床試験及び外国での市販後（2009年11月末現在）において、全身性エリテマトーデスの発現は認められていないが、本剤投与の際も全身性エリテマトーデスがおそれがあるので、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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		5%以上	5%未満	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、虹彩嚢腫
	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 (15.9%)	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、眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{a)}
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、咽頭違和感	
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 上昇、ALT 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	

a) 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

(解説)

本剤は、国内臨床試験において、頻度不明欄に記載の副作用の発現は認められていない。しかし、本剤の外国での報告があること又は本剤の有効成分である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、これらの副作用の発現が認められていることから、本剤においても同様の注意喚起をすべきと考え設定した。

国内外臨床試験における副作用発現状況は、「国内外臨床試験の副作用集計表」を参照のこと。

◆ 副作用の概要

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）。

（解説）

承認時までの国内2試験（最長8週間投与）、外国7試験（最長12週間投与）において認められた副作用のうち1%以上認められた副作用を記載した。詳細な情報については、「表 国内外臨床試験の副作用集計表」を参照のこと。

なお、添付文書「臨床成績」の項に記載している海外第Ⅲ相試験（ブリッジング対象試験）の副作用に関しては、薬剤との因果関係の判定を行っていないため、本集計には含まれていない。

国内外臨床試験の副作用集計表

	日本人患者	外国人患者
安全性評価症例数	201	1536
副作用発現件数 (%)	51 (25.37)	121 (7.88)

	副作用名	発現件数 (%)	
		日本人患者	外国人患者
結膜	結膜炎	1 (0.50)	1 (0.07)
	結膜充血	4 (1.99)	19 (1.24)
角膜	角膜混濁		1 (0.07)
	角膜障害（角膜炎、点状表層角膜炎、角膜びらんを含む）	10 (4.98)	10 (0.65)
	角膜着色		2 (0.13)
	角膜癒痕		1 (0.07)
眼瞼	マイボーム腺分泌物		1 (0.07)
	眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）	1 (0.50)	4 (0.26)
	眼瞼色素沈着	1 (0.50)	
	眼瞼発赤	1 (0.50)	2 (0.13)
	眼瞼浮腫		2 (0.13)
	多毛症	1 (0.50)	1 (0.07)
眼・その他	そう痒感		9 (0.59)
	黄斑浮腫（嚢胞性黄斑浮腫を含む）		1 (0.07)
	眼の異物感	1 (0.50)	5 (0.33)
	眼圧コントロール不良		1 (0.07)
	眼圧上昇		1 (0.07)
	眼乾燥感	1 (0.50)	1 (0.07)
	眼刺激	32 (15.92)	40 (2.60)
	眼充血		12 (0.78)
	眼精疲労		1 (0.07)
	眼痛		17 (1.11)
	視力障害		1 (0.07)
	視力低下	1 (0.50)	1 (0.07)
	滴下投与部位発赤		1 (0.07)
	白内障		1 (0.07)
	霧視		2 (0.13)
	流涙		3 (0.20)

	副作用名	発現件数 (%)	
		日本人患者	外国人患者
精神・神経系	めまい		2 (0.13)
	錯感覚		1 (0.07)
	頭痛	1 (0.50)	3 (0.20)
消化器	悪心		1 (0.07)
	口渴		1 (0.07)
	便秘	1 (0.50)	1 (0.07)
	流涎		1 (0.07)
呼吸器	鼻炎	1 (0.50)	
	呼吸困難		1 (0.07)
皮膚	発疹	1 (0.50)	1 (0.07)
	喘息		2 (0.13)
代謝	高カリウム血症	1 (0.50)	
循環器	冠動脈疾患		1 (0.07)
	動悸		1 (0.07)
泌尿・生殖器	腎機能障害		1 (0.07)
その他	ALP 上昇	1 (0.50)	
	ALT (GPT) 上昇	2 (1.00)	
	AST (GOT) 上昇	1 (0.50)	
	悪寒	1 (0.50)	
	胸部不快感	1 (0.50)	
	尿糖陽性	1 (0.50)	

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。

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

(解説)

- ・点眼のとき、容器の先端が直接目に触れることにより、容器及び薬剤が汚染することを防止し、二次的な治療眼等の汚染を防ぐ目的で設定した。本剤を点眼するときは、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・一般に、点眼液の全身への主な吸収経路は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜より吸収される。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、本剤の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。これらの処置を行うことで点眼後、本剤の全身への移行を防ぎ、副作用発現を最小限にとどめ、治療効果を高めることができる。
- ・本剤は、承認時までの国内臨床試験において、眼瞼色素沈着、眼瞼炎等の副作用の発現が認められている。また、本剤の有効成分であるラタノプロストにおいても同様の副作用が報告されている。このため、点眼指導に際して「あふれた薬液のふき取り」を励行する必要があると考え設定した。
よって、本剤を点眼するときは、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
- ・眼の結膜囊には点眼液1滴分しか貯留できないため、最初の点眼液が溢れずに浸透・吸収されるよう、また2剤目の点眼で1剤目の点眼液が洗い流されないよう、各薬剤の点眼間隔を5分以上あける必要があるため設定した。
また、5分以上の間隔をあけることにより、配合変化等を防げることも報告⁶¹⁾、⁶²⁾されている。よって、本剤と他の点眼剤を併用する場合には、5分以上の間隔をあけてから点眼すること。
<参考>「XⅢ. 備考」の項参照
- ・本剤の添加剤(防腐剤)であるベンザルコニウム塩化物は、コンタクトレンズに吸収され変色させることが報告されており、点眼後15分程度経過することによりこれが回避できることが報告⁶³⁾～⁶⁵⁾されているため設定した。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。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラタノプロストをサルに静脈内投与 ($2\mu\text{g}/\text{kg}$) 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 ($1.5\mu\text{g}/\text{眼}$) 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。

(解説)

本剤の有効成分であるラタノプロストにおいてサルに静脈内投与 ($2\mu\text{g}/\text{kg}$) すると一過性の気道抵抗の増加が見られている。しかし、臨床用量 ($1.5\mu\text{g}/\text{眼}$) 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、肺機能に影響は見られていない⁶⁶⁾。

よって、本剤の気管支喘息患者に対する投与（禁忌）に関する参考情報として設定した。

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⁶⁷⁾

ラタノプロスト 40 μ g/kg・チモロール 4000 μ g/kg（以下「L 40 μ g/kg・T 4000 μ g/kg」の要領で表記）までの用量をラットに静脈内投与した結果、一般症状及び体温に影響を及ぼさなかった。また、呼吸・循環器系に対する影響を検討した試験において、L 5 μ g/kg・T 500 μ g/kg以上の用量を麻酔下サルに静脈内投与したところ、一過性に右室圧が上昇し、呼吸数の増加が認められたが、L 1 μ g/kg・T 100 μ g/kgでは無影響であった。一方、無麻酔サルではL 4.5 μ g/kg・T 450 μ g/kgまで循環器系に対して無影響であった。

本剤の臨床用量は1日に1滴であり、1滴を約30 μ Lとするとラタノプロスト約1.5 μ g/眼/日・チモロール約150 μ g/眼/日である。加えて投与経路が点眼であることを考慮すると、上記の試験成績は、臨床において中枢神経系及び呼吸・循環器系に関して問題となる副作用の発現する可能性が低いことを示すものと考えられた。

本剤の一般薬理試験成績一覧表

項目	動物種	投与量 (ラタノプロスト・チモロール)	試験成績
一般症状・体温	ラット	3.6・250、10・1000、40・4000 μ g/kg 静脈内	作用無し
呼吸・循環（麻酔）	サル	1・100、5・500、10・1000 μ g/kg 静脈内	5・500 μ g/kg 以上で 一過性の右室圧上昇、 呼吸数増加
循環（無麻酔）	サル	0.63・50、1.5・150、4.5・450 μ g/kg 静脈内	作用無し

(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

(ラット)⁶⁸⁾

本剤（ラタノプロスト 0.05mg/mL 及びチモロール 5mg/mL を含有）をラットに 5mL/kg（ラタノプロスト 0.25mg/kg・チモロール 25mg/kg；以下「L 0.25mg/kg・T 25mg/kg」の要領で表記）及び 20mL/kg（L 1mg/kg・T 100mg/kg）の投与量で単回皮下投与した結果、投与部位の皮膚に肥厚、痂皮の形成及び脱毛がみられたが、観察期間中に回復傾向が認められた。死亡例は認められず、本剤の概略の致死量はラタノプロスト 1mg/kg・チモロール 100mg/kg を超える量であると考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

(ウサギ)⁶⁹⁾

ウサギに 52 週間反復点眼（投与量：L 0.3 μ g/眼/日・T 150 μ g/眼/日又は L 1.5 μ g/眼/日・T 150 μ g/眼/日；1日1回、1回1滴約 30 μ L/眼の投与容量で点眼）した結果、眼の肉眼的観察（眼刺激指数）、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、眼圧、角膜厚並びに一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査のいずれにおいても本剤投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。したがって、本試験における本剤の無毒性量はラタノプロスト 1.5 μ g/眼/日・チモロール 150 μ g/眼/日と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考：ラタノプロストの生殖発生毒性試験>⁷⁰⁾

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

妊娠前及び妊娠初期投与試験は雌雄のラットに対し、5、35 及び 250 μ g/kg の用量で実施した。F₀ では 250 μ g/kg 群の雄で死亡例がみられたが、F₀ 雌雄の生殖機能及び F₁ 胎児の致死作用、催奇形性作用及び胎内発育に対しては本剤投与の影響は認められなかった。従って、F₀ 生殖能に対する無毒性量及び F₁ 胎児に対する無毒性量はともに 250 μ g/kg と判断された。

2) 器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）

器官形成期投与試験は、ラットでは 5、50 及び 250 μ g/kg、ウサギでは 0.2、1 及び 5 μ g/kg の用量で実施された。ラットでは F₀ の平均摂取量の低値が 250 μ g/kg 群でみられたが、妊娠の維持及び分娩に投与の影響はみられず、また F₁ 胎児の致死作用、催奇形性作用及び胎内発育に及ぼす影響も認められなかった。

従って、ラットでは F₀ の生殖に対する無毒性量及び F₁ 胎児に対する無毒性量はともに 250 μ g/kg と判断された。ウサギでは F₀ で投与に関連した死亡及び一般症状の異常はみられなかった。5 μ g/kg 群で体重増加抑制及び摂取量の低下が認められ、これらはこの群における胎児の損失率の増加と一致がみられた。F₁ 胎児でも 5 μ g/kg 群で後期吸収胚及び流産の発生率の増加、胎児体重の減少が認められたが、1 μ g/kg 群ではこのような胚、胎児に対する毒性はみられなかった。また、催奇形性はいずれの用量でも認められなかった。従って、ウサギでは F₀ の生殖に対する無毒性量及び F₁ 胎児に対する無毒性量はともに 1 μ g/kg と判断された。

3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)

周産期及び授乳期投与試験の投与期間は、通常器官形成期終了から離乳期までとあるが、今回は妊娠 6 日目から投与を開始し、器官形成期を含めた形で、ラットを用い 1、3 及び 10 μ g/kg の用量で検討された。F₀には妊娠及び哺育期間を通じ投与による影響はみられず、F₁胎児の同腹児数、生存率、F₁出生児の生後の成長及び発達(形態、機能及び行動)、生殖機能、更に F₂胎児に対しても投与の影響は認められなかった。従って、F₀及び F₁出生児に対する無毒性量は 10 μ g/kg と判断された。

<参考：チモロールの生殖発生毒性試験 (ラット、マウス、ウサギ) >⁷¹⁾

ラットを用いたチモロールの交配前～妊娠初期、器官形成期及び周産期～授乳期経口投与試験成績(4～500mg/kg/日)、別途実施したマウス(2～1000mg/kg/日)、ウサギ(2～200mg/kg/日)を用いた器官形成期における経口投与試験成績は、マウス、ウサギの最大投与量群での胚致死出現を除いてはチモロール投与に起因する生殖障害あるいは催奇形作用を示さなかった。なお、チモロール点眼液の添付文書において、「(参考) 器官形成期のラットに 500mg/kg/日を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。」と記載されており、本剤添付文書にて注意喚起を行っている。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

該当資料なし

2) 抗原性

該当資料なし

<参考：ラタノプロスト> (モルモット、マウス、ラット) ⁷²⁾

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー試験及び同種 PCA 試験、更にマウス、ラットを用いた異種 PCA 試験により検討したところ、いずれの試験も陰性であり、本剤には抗原性がないことが確認された。また、モルモットを用い 100 μ g/mL 点眼液の皮膚感作性について検討した結果、皮膚過敏症反応の誘発は認められなかった。

<参考：チモロール> (ラット、ウサギ、モルモット) ⁷³⁾

ラット及びウサギを用いての抗原性試験成績では、チモロール及びその代謝物に免疫原性を認めなかった。また、モルモットを用いたマキシマイゼーションテストの成績ではチモロールはアレルギー性接触皮膚炎誘発能を有しないことが確認された。

3) 局所刺激性 (ウサギ) ⁵⁾

ウサギに本剤を 4 週間反復点眼(投与量 L 3 μ g/眼/日・T 300 μ g/眼/日; 1 日 2 回、1 回 1 滴約 30 μ L/眼の投与容量で点眼)し、眼に対する刺激性を検討した結果、眼の肉眼的観察(眼刺激指数)、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、眼圧、角膜厚、角膜反射、剖検及び眼球の病理組織学的検査のいずれにおいても本剤投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

4) 遺伝毒性

該当資料なし

<参考：ラタノプロスト> (マウス、ラット) ⁷⁴⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラットを用いた不定期 DNA 合成試験により検討した。その結果、本剤は染色体異常試験でラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の非存在下の細胞分裂抑制が認められる高濃度でのみ、染色分体を中心とした構造異常を誘発した。しかし、薬物代謝酵素系の有無にかかわらず、復帰突然変異コロニー数を増加させなかった。

また、遺伝子突然変異試験、小核試験及び不定期 DNA 合成試験においても陰性であった。

<参考：チモロール> (マウス) ⁷⁵⁾

マウスを用いた小核試験及び *in vivo* 染色体試験、*in vitro* 腫瘍性形質転換試験及び Ames 試験の成績ではチモロールに突然変異性は認められなかった。

5) がん原性

該当資料なし

<参考：ラタノプロスト> (マウス、ラット) ⁷⁶⁾

マウスを用い 88 週間 (雄) 又は 92 週間 (雌)、ラットでは 104 週間 (雄)、97 週間 (雌)、各々 2、20 及び 200 μ g/kg の用量で強制経口投与にて検討した結果、マウス、ラットともにがん原性を示唆する腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

<参考：チモロール> (ラット、マウス) ⁷⁷⁾

ラット 104 週間、マウス 81 週間経口投与試験成績は、チモロール投与に関連する腫瘍発生は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ザラカム配合点眼液 処方箋医薬品^{注)}

有効成分：ラタノプロスト 劇薬

チモロールマレイン酸塩 劇薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

(「IV-5. 製剤の各種条件下における安定性」及び「X-4. (1) 薬局での取扱い上の留意点について」の項参照)

3. 貯法・保存条件

貯 法：2～8℃

(「X-4. (1) 薬局での取扱い上の留意点について」の項参照)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 開栓後4週間経過した場合は、残液を使用しないこと。

(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）

「VIII-11. 適用上の注意」の項参照

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

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
保護キャップ：ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

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、
イソプロピル ウノプロストン、ビマトプロスト
 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、
レボブノロール、ニプラジロール等

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：2010年1月20日
承認番号：22200AMX00232

11. 薬価基準収載年月日

2010年4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

再審査結果通知日：2017年12月21日
再審査結果：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第14条第2項
第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

再審査期間：6年（2010年1月20日～2016年1月19日）（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「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
ザラカム配合点眼液	119742602	1319817Q1020	621974201

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会：緑内障診療ガイドライン（第4版）日本眼科学会雑誌. 2018 ; 122 (1) : 5-53
- 2) Patel, S. C. et al. : Ophthalmic Surg. 1995 ; 26 (3) : 233-236
- 3) Robin, A. L. et al. : Ophthalmology. 2005 ; 112 (5) : 863-868
- 4) 社内資料：ザラカム配合点眼液の配合変化試験
- 5) 社内資料：ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液の局所刺激性（承認年月日：2010.1.20、CTD2.6.6.7）
- 6) Nagasubramanian, S. et al. : Ophthalmology. 1993 ; 100 (9) : 1305-1311
- 7) 社内資料：日本人を対象とした臨床薬理試験（承認年月日：2010.1.20、CTD2.7.6.4）
- 8) Larsson, L. I. : Acta Ophthalmol Scand. 2001 ; 79 (2) : 125-128
- 9) 社内資料：外国人を対象とした臨床薬理試験（承認年月日：2010.1.20、CTD2.7.6.6）
- 10) 社内資料：外国人を対象とした第Ⅱ相臨床試験（配合剤におけるラタノプロストの至適濃度を検討する無作為二重盲検群間比較試験：001試験）（承認年月日：2010.1.20、CTD2.7.6.7）
- 11) 社内資料：外国人を対象とした第Ⅱ相臨床試験（配合剤におけるラタノプロストの至適濃度を検討する無作為二重盲検群間比較試験：002試験）（承認年月日：2010.1.20、CTD2.7.6.8）
- 12) 社内資料：日本人患者を対象としたブリッジング試験（チモロールマレイン酸塩 0.5%点眼液との比較試験）（承認年月日：2010.1.20、CTD2.7.6.9）
- 13) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ラタノプロスト0.005%点眼液及びチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液との比較試験）（承認年月日：2010.1.20、CTD2.7.6.10）
- 14) 北澤 克明ほか：臨床眼科. 2009 ; 63 (5) : 807-815
- 15) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ラタノプロスト0.005%点眼液及びチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液との比較試験：005試験）（承認年月日：2010.1.20、CTD2.7.6.11）
- 16) 杉本 奈扶美ほか：臨床眼科. 2017 ; 71 (3) : 357-369
- 17) 社内資料：外国人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ラタノプロスト0.005%点眼液及びチモロールマレイン酸塩0.5%点眼液の併用療法との比較試験）（承認年月日：2010.1.20、CTD2.7.6.15）
- 18) Kennedy, I. et al. : Prostaglandins. 1982 ; 24 (5) : 667-689
- 19) Coleman, R. A. et al. : "3.Prostanoid receptors in smooth muscle : further evidence for a proposed classification" Trends In Autonomic Pharmacology Kalsner, S. ed. Volume3 Taylor & Francis : 35, 1985
- 20) 高松 倫也ほか：新薬と臨床. 1996 ; 45 (1) : 76-82
- 21) Miichi, H. et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983 ; 24 (9) : 1269-1275
- 22) 新家 真ほか：日本眼科学会雑誌. 1980 ; 84 (10) : 1436-1446
- 23) 藤永 豊ほか：眼科臨床医報. 1980 ; 74 (4) : 409-414
- 24) 玉田 康房ほか：日本眼科紀要. 1980 ; 31 (10) : 1667-1673
- 25) 錦織 恂子ほか：日本眼科紀要. 1980 ; 31 (4) : 729-735
- 26) 椎原 芳郎ほか：眼科臨床医報. 1980 ; 74 (7) : 924-930
- 27) 社内資料：正常眼圧動物モデルにおける眼圧下降作用（サル、ウサギ、ネコ）（承認年月日：2010.1.20、CTD2.6.2.2）
- 28) 社内資料：高眼圧動物モデルにおける眼圧下降作用（サル、ウサギ）（承認年月日：2010.1.20、CTD2.6.2.2）
- 29) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床. 1995 ; 29 (16) : 4271-4285
- 30) 三嶋 弘ほか：眼科臨床医報. 1996 ; 90 (4) : 465-469
- 31) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床. 1995 ; 29 (16) : 4071-4084

- 32) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床. 1995 ; 29 (16) : 4085-4099
- 33) 三嶋 弘ほか：眼科臨床医報. 1996 ; 90 (3) : 312-316
- 34) Vareilles, P. et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1977 ; 16 (11) : 987-996
- 35) Hall, R. A. et al. : Arch Int Pharmacodyn. 1975 ; 213 : 251-263
- 36) Tanabe, K. et al. : 応用薬理. 1979 ; 17 (3) : 455-467
- 37) 社内資料：反復点眼後の血漿中ラタノプロスト遊離酸及びチモロールの薬物動態（承認年月日：2010.1.20、CTD2.7.6.2）
- 38) 社内資料：健常成人における薬物動態（海外データ）
- 39) 田原 一二ほか：薬理と治療. 1978 ; 6 (2) : 385-397
- 40) Hardman, J. G. et al. : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed. p.1786 (1996) , The McGraw-Hill Companies, Inc.
- 41) Else, O. F. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1978 ; 14 (6) : 431-434
- 42) Basu, S. et al. : Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1994 ; 50 (4) : 161-168
- 43) Camber, O. : Acta Pharm Suec. 1985 ; 22 (6) : 335-342
- 44) Araie, M. et al. : Jpn J Ophthalmol. 1982 ; 26 (3) : 248-263
- 45) Tocco, D. J. et al. : J Cardiovasc Pharmacol. 1980 ; 2 (2) : 133-143
- 46) 社内資料：胎児への移行性（ラット）
- 47) 社内資料：乳汁中への移行性（ラット）
- 48) Lustgarten, J. S. et al. : Arch Ophthalmol. 1983 ; 101 : 1381-1382
- 49) Calissendorff, B. et al. : J Ocul Pharmacol Ther. 2002 ; 18 (2) : 127-131
- 50) Wasson, B. K. et al. : J Med Chem. 1980 ; 23 : 1178-1184
- 51) Tocco, D. J. et al. : Drug Metab Dispos. 1980 ; 8 : 236-240
- 52) Edeki, T. I. et al. : JAMA. 1995 ; 274 (20) : 1611-1613
- 53) 社内資料：代謝物の活性の検討（ネコ）
- 54) Alvan, G. et al. : Clin Pharmacokinetics. 1980 ; 5 (1) : 95-104
- 55) Tocco, D. J. et al. : Drug Metab Dispos. 1975 ; 3 : 361-370
- 56) 社内資料：使用成績調査
- 57) Ayyala, R. S. et al. : Am J Ophthalmol. 1998 ; 126 (4) : 602-604
- 58) Warwar, R. E. et al. : Ophthalmology. 1998 ; 105 (2) : 263-268
- 59) 高瀬 一嘉：臨床眼科. 2001 ; 55 (6) : 1155-1158
- 60) Deai, T. et al. : Cornea. 2004 ; 23 (2) : 125-128
- 61) 大橋 裕一ほか：眼科 New Insight. 1994 ; 24
- 62) 柴本 勝ほか：医薬ジャーナル. 1987 ; 23 (9) : 1845-1849
- 63) Chapman, J. M. et al. : Arch Ophthalmol. 1990 ; 108 (2) : 244-246
- 64) Sibley, M. J. : Int Ophthalmol Clin. 1989 ; 29 (3) : 151-152
- 65) 大橋 裕一ほか：眼科 New Insight. 1994 ; 36
- 66) Hedner, J. et al. : Surv Ophthalmol. 1997 ; 41 (Suppl. 2) : S111-S115
- 67) 社内資料：ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液の安全性薬理（承認年月日：2010.1.20、CTD2.6.2.4）
- 68) 社内資料：ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液の単回投与毒性試験（承認年月日：2010.1.20、CTD2.6.6.2）
- 69) 社内資料：ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液の反復投与毒性試験（承認年月日：2010.1.20、CTD2.6.6.3）
- 70) 社内資料：生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）
- 71) 社内資料：チモロールマレイン酸塩の生殖発生毒性
- 72) 社内資料：抗原性（モルモット、ラット、マウス）
- 73) 社内資料：チモロールマレイン酸塩の抗原性

- 74) 社内資料：変異原性
- 75) 社内資料：チモロールマレイン酸塩の変異原性
- 76) 社内資料：がん原性（マウス、ラット）
- 77) 社内資料：チモロールマレイン酸塩のがん原性

2. その他の参考文献

- 1) 社内資料：ザラカム配合点眼液の配合変化試験

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021年8月現在、欧州連合諸国（スウェーデン、英国、フランス等）、アジア諸国（中国、香港、台湾、韓国等）を含む100カ国以上で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる部分がある。

【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。

欧州における添付文書の概要

国名	英国
会社名	Upjohn UK Limited
販売名	Xalacom 50micrograms/mL + 5mg/mL, eye drops, solution
剤形・規格	点眼剤 1mL 中ラタノプロスト 50 μ g 及びチモロールマレイン酸塩 6.8mg（チモロール 5mg に相当）を含有する。
承認年月日	2007年2月16日
効能又は効果	β 遮断薬又はプロスタグランジン類似体の点眼剤で十分な効果が得られない開放隅角緑内障及び高眼圧症患者における眼圧（IOP）下降
用法及び用量	<u>用量</u> <i>成人（高齢者を含む）</i> 1日1回、罹患した眼に1回1滴点眼する。 点眼を忘れた場合は、次の点限を予定通りに継続すること。罹患した眼への1日の点眼量が1滴を超えてはならない。 <i>小児</i> 小児及び青年期の患者の安全性及び有効性は確立されていない。 <u>用法</u> コンタクトレンズは点眼前に外し、15分以上経過後に再装用すること。 複数の点眼剤を使用する場合は、少なくとも5分の間隔をあけて点眼すること。 鼻腔を閉鎖又は2分間眼瞼を閉じると、全身吸収が減少する。これにより全身性副作用の減少及び局所における効果の増加がもたらされる。

(2020年12月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】

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。

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 μ g/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。

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。

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：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。

出典	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2020年9月) <参考：分類の概要> C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】

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。

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2020年12月)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Xalacom in children and adolescents has not been established.

XIII. 備考

その他の関連資料

他の点眼剤との配合変化¹⁾

目的：本剤は、緑内障治療、高眼圧症治療、抗菌、抗炎症を目的とした他の点眼剤と併用される可能性があるため、他の16種類の点眼剤との配合変化試験を行った

使用薬剤：ザラカム配合点眼液、対象薬の品名、単位/容量等は結果の下表中に示した。

試験方法：ザラカム配合点眼液を他剤16品目と1:1(容量比)で配合し、室温にて、配合中及び配合混合終了後1分間にわたり、黒及び白の背景を用いて、配合液の外観(色、澄明性、沈殿、気泡)を観察した。1時間後、4時間後の配合品についても同様に観察を行った。各時点において外観を観察した後、pHを測定し、配合液中のラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩濃度を液体クロマトグラフ法にて測定した。

配合不可の判断基準：以下の場合を、混合不可と判断した。

- ①混合中及び混合終了後1分以内に外観の変化(色の変化、沈殿の生成、気泡の生成)が認められた場合。
- ②混合終了直後のラタノプロストもしくはチモロールマレイン酸塩濃度が、理論値の90%未満であった場合。

試験結果：下表に結果を示す。

上記の判定基準にしたがって、今回検討した点眼液のうちインタール[®]点眼液及びミロール[®]点眼液0.5%では混合直後に白色沈殿が生じた。

配合点眼剤	試験項目	配合直後	1時間後	4時間後	備考	
ミケラン点眼液2%	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし	緑内障・ 高眼圧症治療剤	
	pH	5.9	6.0	6.0		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	100		101
		チモロールマレイン酸塩	100	97		99
ハイパジールコーワ 点眼液	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし	緑内障・ 高眼圧症治療剤	
	pH	6.3	6.2	6.3		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	99		99
		チモロールマレイン酸塩	100	103		105
ミロール点眼液0.5%	外観	白濁した	—	—	緑内障・ 高眼圧症治療剤	
	pH	6.0	—	—		
	残存 (%)	ラタノプロスト	—	—		—
		チモロールマレイン酸塩	—	—		—
デタントール0.01% 点眼液*	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし	緑内障・ 高眼圧症治療剤	
	pH	6.1	6.0	6.0		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	99		98
		チモロールマレイン酸塩	100	100		101
エイゾプト懸濁性 点眼液1%*	外観	白色懸濁性の液	変化なし	変化なし	緑内障・ 高眼圧症治療剤	
	pH	6.3	6.3	6.3		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	101		100
		チモロールマレイン酸塩	100	101		100
トルソプト点眼液 1%*	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし	緑内障・ 高眼圧症治療剤	
	pH	5.9	5.9	5.9		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	100		100
		チモロールマレイン酸塩	100	101		100

配合点眼剤	試験項目	配合直後	1時間後	4時間後	備考	
ピバレフリン0.1%	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし	開放隅角緑内障・ 高眼圧症治療剤	
	pH	6.0	6.0	6.0		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	98		97
		チモロールマレイン酸塩	100	102		103
サンピロ2%	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし	緑内障治療用 点眼剤	
	pH	5.8	5.8	5.8		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	94		94
		チモロールマレイン酸塩	100	96		102
ミドリンM	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし	調節麻痺・ 散瞳剤	
	pH	6.0	5.9	5.9		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	102		102
		チモロールマレイン酸塩	100	100		98
タリビッド点眼液	外観	淡黄色透明の液	変化なし	変化なし	抗菌点眼剤 (ニューキノロン系)	
	pH	6.0	6.0	6.1		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	97		96
		チモロールマレイン酸塩	100	102		100
クラビット点眼液	外観	淡黄色透明の液	変化なし	変化なし	抗菌点眼薬 (ニューキノロン系)	
	pH	6.1	6.1	6.1		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	100		97
		チモロールマレイン酸塩	100	99		104
ジクロード点眼液	外観	無色透明の液	変化なし	変化なし	非ステロイド 抗炎症剤	
	pH	6.4	6.4	6.4		
	残存 (%)	ラタノプロスト**	—	—		—
		チモロールマレイン酸塩	100	99		98
プロナック点眼液	外観	黄色透明の液	変化なし	変化なし	非ステロイド 抗炎症剤	
	pH	7.4	7.4	7.4		
	残存 (%)	ラタノプロスト**	—	—		—
		チモロールマレイン酸塩	100	95		100
インタール点眼液	外観	白濁した	—	—	アレルギー性 結膜炎治療剤	
	pH	6.0	—	—		
	残存 (%)	ラタノプロスト	—	—		—
		チモロールマレイン酸塩	—	—		—
リボスチン点眼液 0.025%	外観	白色の懸濁液	変化なし	変化なし	アレルギー性 結膜炎治療剤	
	pH	6.6	6.6	6.6		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	102		102
		チモロールマレイン酸塩	100	102		103
サンコバ点眼液	外観	赤色透明の液	変化なし	変化なし	ビタミンB ₁₂ 点眼剤	
	pH	6.1	6.1	6.1		
	残存 (%)	ラタノプロスト	100	98		98
		チモロールマレイン酸塩	100	98		99

* 遮光下にて実施

** 配合点眼剤の成分とラタノプロストのピークが重なるため未測定
薬剤名は保険薬事典平成22年4月版による

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒105-0001　東京都港区虎ノ門 5-11-2
フリーダイヤル　0120-419-043

製造販売

ヴィアトリス製薬株式会社
〒105-0001　東京都港区虎ノ門 5-11-2

