

# 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

処方箋医薬品

**ラタチモ<sup>®</sup>配合点眼液「ニッテン」**LATACHIMO<sup>®</sup> Combination Ophthalmic Solution 「Nitten」

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 $\mu$ g 日局 チモロールマレイン酸塩 6.83 mg (チモロールとして 5 mg)
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、USAN、INN) Timolol Maleate (JAN、USAN)
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	販売元：ロートニッテン株式会社 製造販売元：ロートニッテンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ロートニッテン株式会社 医薬情報問合せ窓口 TEL 0120(691)910 FAX 052(823)9115 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.rohto-nitten.co.jp/">https://www.rohto-nitten.co.jp/</a>

本 IF は 2022 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。

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

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# 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、添付文書に掲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。

最新の e-IF は、医薬品医療機器総合機構ホームページ(<https://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-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か審査・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 判、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	16. その他	8
1. 開発の経緯	V. 治療に関する項目	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1. 効能又は効果	9
II. 名称に関する項目	2. 用法及び用量	9
1. 販売名	3. 臨床成績	9
2. 一般名	VI. 薬効薬理に関する項目	
3. 構造式又は示性式	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
4. 分子式及び分子量	2. 薬理作用	10
5. 化学名（命名法）	VII. 薬物動態に関する項目	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	1. 血中濃度の推移・測定法	12
7. CAS 登録番号	2. 薬物速度論的パラメータ	12
III. 有効成分に関する項目	3. 吸収	12
1. 物理化学的性質	4. 分布	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5. 代謝	13
3. 有効成分の確認試験法	6. 排泄	13
4. 有効成分の定量法	7. トランスポーターに関する情報	13
IV. 製剤に関する項目	8. 透析等による除去率	13
1. 剤形	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
2. 製剤の組成	1. 警告内容とその理由	14
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14
5. 製剤の各種条件下における安定性	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14
6. 溶解後の安定性	5. 慎重投与内容とその理由	15
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
8. 溶出性	7. 相互作用	17
9. 生物学的試験法	8. 副作用	18
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9. 高齢者への投与	20
11. 製剤中の有効成分の定量法	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
12. 力価	11. 小児等への投与	20
13. 混入する可能性のある夾雑物	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13. 過量投与	20
15. 刺激性	14. 適用上の注意	21
	15. その他の注意	21
	16. その他	21

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験 .....	22
2. 毒性試験 .....	22
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分 .....	23
2. 有効期間又は使用期限 .....	23
3. 貯法・保存条件 .....	23
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	23
5. 承認条件等 .....	23
6. 包装 .....	23
7. 容器の材質 .....	23
8. 同一成分・同効薬 .....	23
9. 国際誕生年月日 .....	24
10. 製造販売承認年月日及び 承認番号 .....	24
11. 薬価基準収載年月日 .....	24
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 .....	24
13. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容 .....	24
14. 再審査期間 .....	24
15. 投薬期間制限医薬品に 関する情報 .....	24
16. 各種コード .....	24
17. 保険給付上の注意 .....	24
<b>X I. 文献</b>	
1. 引用文献 .....	25
2. その他の参考文献 .....	25
<b>X II. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況 .....	26
2. 海外における臨床支援情報 .....	26
<b>X III. 備考</b>	
その他の関連資料 .....	27

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ラタノプロストはプロスタグランジンF<sub>2α</sub>誘導体であり、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進することにより眼圧下降作用を示す。

一方、チモロールマレイン酸塩は非選択的β受容体遮断薬であり、房水産生を抑制することにより眼圧下降作用を示す。

ラタチモ配合点眼液「ニッテン」は、ラタノプロスト、チモロールマレイン酸塩を有効成分とする緑内障・高眼圧症治療剤である。規格及び試験方法を設定し、長期保存試験を行い、後発医薬品として2017年2月に承認を取得、2017年6月に販売開始した。

(「XIII. 備考」付表参照)

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1) 治療学的特性

- 1) 有効性: ラタノプロスト、チモロールマレイン酸塩を配合し、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進と房水産生抑制により眼圧を下降させる。
- 2) 安全性: ラタノプロスト点眼液の重大な副作用として、虹彩色素沈着(頻度不明)が、チモロールマレイン酸塩点眼液の重大な副作用として、眼類天疱瘡、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、心ブロック、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(いずれも頻度不明)が報告されている。

#### (2) 製剤学的特性

なし

## 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「ニッテン」

(2) 洋名

LATACHIMO Combination Ophthalmic Solution 「Nitten」

(3) 名称の由来

「ラタチモ」は一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオンミラー学会の登録商標である。

### 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, USAN, INN)

Timolol Maleate (JAN, USAN)

(3) ステム

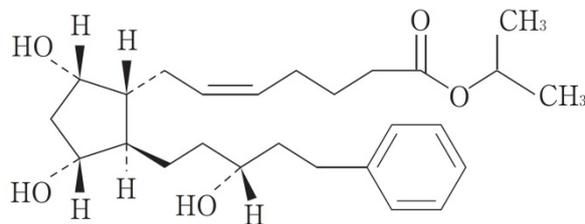
Latanoprost : プロスタグランジン薬 : -prost

Timolol Maleate : β遮断薬 : -olol

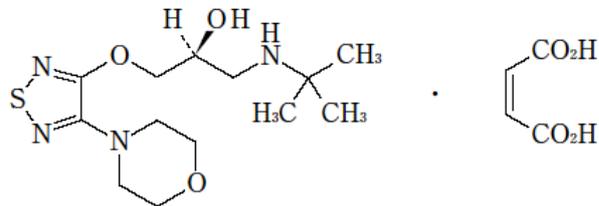
### 3. 構造式又は示性式

構造式

①ラタノプロスト



②チモロールマレイン酸塩



### 4. 分子式及び分子量

①ラタノプロスト

分子式 :  $C_{26}H_{40}O_5$

分子量 : 432.59

②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)

①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)

②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

①ラタノプロスト

特になし

②チモロールマレイン酸塩

別名：マレイン酸チモロール

7. CAS 登録番号

①ラタノプロスト

130209-82-4

②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

###### ①ラタノプロスト

無色～微黄色の粘稠性のある液である。

###### ②チモロールマレイン酸塩<sup>1)</sup>

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### ①ラタノプロスト

溶 媒	日本薬局方の表現
アセトニトリル	極めて溶解しやすい
<i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド	溶解しやすい
メタノール	溶解しやすい
エタノール (99.5)	溶解しやすい
2-プロパノール	溶解しやすい
オクタノール	溶解しやすい
酢酸エチル	溶解しやすい
アセトン	溶解しやすい
水	ほとんど溶けない
ヘキサン	ほとんど溶けない

###### ②チモロールマレイン酸塩<sup>1)</sup>

溶 媒	日本薬局方の表現
酢酸 (100)	溶解しやすい
水	やや溶解しやすい
エタノール (99.5)	やや溶解しやすい
0.1mol/L 塩酸試液	溶ける

##### (3) 吸湿性

###### ①ラタノプロスト

該当資料なし

###### ②チモロールマレイン酸塩<sup>2)</sup>

80%RH の条件下で若干の水分の増加がみられたが、力価等には変化なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

###### ①ラタノプロスト

該当資料なし

###### ②チモロールマレイン酸塩<sup>1)</sup>

融点：約 197°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

###### ①ラタノプロスト

該当資料なし

###### ②チモロールマレイン酸塩<sup>2)</sup>

pKa (-NH<sup>2+</sup>) : 約 9.2

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

①ラタノプロスト

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ : +32~+38° (1%アセトニトリル溶液)

②チモロールマレイン酸塩<sup>1)</sup>

pH 3.8~4.3 : 1.0gを水20mLに溶かした液

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ : -5.7 ~ -6.2°

(乾燥後、1.25g、1mol/L 塩酸試液、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

①ラタノプロスト

該当資料なし

②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

①ラタノプロスト

赤外吸収スペクトル測定法

②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

①ラタノプロスト

液体クロマトグラフィー

②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：本品は1mL中にラタノプロスト50 $\mu$ 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)を含有する。

性状：無色澄明の無菌水性点眼剤

#### (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

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 ラタノプロストを50 $\mu$ g、日局チモロールマレイン酸塩を6.83mg(チモロールとして5mg)含有

#### (2) 添加物

無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH調節剤

#### (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

長期保存試験<sup>3)</sup>

試験条件：5mL プラスチック製点眼容器に 2.5mL 充填、  
最終包装形態（紙箱入り）、5℃、成り行き湿度  
3ロット、n=3 で試験を実施

	開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	24 ヶ月後
性状 (無色澄明の液)	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液
pH (5.8~6.2)	6.0	6.0	6.0	6.0
浸透圧比 (0.9~1.1)	1.0	1.0	1.0	1.0
ラタノプロスト の含量(%)*	98.1~ 102.2	99.7~ 102.6	99.5~ 101.8	99.3~ 101.9
チモロールマレイン 酸塩の含量(%)*	100.0~ 100.5	100.0~ 100.7	99.1~ 100.3	100.4~ 100.8

※表示量に対する割合

加速試験<sup>4)</sup>

試験条件：5mL プラスチック製点眼容器に 2.5mL 充填、  
最終包装形態（紙箱入り）、25℃、60%RH  
3ロット、n=3 で試験を実施

	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状 (無色澄明の液)	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液	無色澄明 の液
pH (5.8~6.2)	6.0	6.0	6.0	6.0
浸透圧比 (0.9~1.1)	1.0	1.0	1.0	1.0
ラタノプロスト の含量(%)*	98.1~ 102.2	98.6~ 101.7	98.6~ 102.6	97.9~ 102.0
チモロールマレイン 酸塩の含量(%)*	100.0~ 100.5	100.3~ 100.4	101.2	100.1~ 101.3

※表示量に対する割合

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化  
(物理化学的変化)

該当資料なし

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	①ラタノプロスト：薄層クロマトグラフィー ②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	①ラタノプロスト：液体クロマトグラフィー ②チモロールマレイン酸塩：液体クロマトグラフィー
12. カ価	該当しない
13. 混入する可能性のある 夾雑物	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	該当しない
15. 刺激性	眼粘膜刺激性試験 <sup>5)</sup> ウサギの右眼にラタチモ配合点眼液「ニッテン」を1日3回、7日間 反復点眼投与したところ、刺激がないと評価された。
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

該当しない

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

- ①ラタノプロスト  
プロスタグランジン系化合物
- ②チモロールマレイン酸塩  
 $\beta$ 受容体遮断薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：眼組織

作用機序：本剤の有効成分であるラタノプロストとチモロールマレイン酸塩は異なる作用機序により眼圧下降作用を示す。

##### ①ラタノプロスト<sup>6)</sup>

- 1) サルのラタノプロスト点眼後の房水動態をconstant pressure infusion法及び<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I標識アルブミン灌流法により検討したところ、ぶどう膜強膜流出量は有意に増大した。
- 2) 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認められた。

##### ②チモロールマレイン酸塩<sup>7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)</sup>

- 1) 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 $\beta$ 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の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。
- 2) 眼圧下降作用機序の詳細は明らかでないが、サル、健康成人でのフルオロフォトメトリー試験及び緑内障患者でのトノグラフィー試験において、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

本剤の有効成分であるラタノプロストとチモロールマレイン酸塩はいずれも高眼圧モデルにおいて眼圧下降作用を示した。

### ①ラタノプロスト<sup>15, 16, 17, 18, 19)</sup>

1) サルに対するラタノプロストの単回点眼では、点眼後2～4時間より用量依存性の眼圧下降が認められ、以後6～10時間まで作用は持続した。同じくサルに対する5ないし6日間の反復点眼では、点眼期間中安定した眼圧下降が持続し、作用の減弱は認められなかった。

2) 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。

### ②チモロールマレイン酸塩<sup>20)</sup>

ウサギにおける $\alpha$ -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。

## (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

- ①ラタノプロスト  
該当資料なし
- ②チモロールマレイン酸塩<sup>2)</sup>  
<参考>

白色ウサギに <sup>14</sup>C-チモロールマレイン酸塩を点眼時、角膜から速やかに吸収され、角膜、虹彩、毛様体、前房水等に高度に分布するが、水晶体、視神経、血漿等への分布は少ない。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。

#### 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. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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[ $\beta$ 遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- (2) うっ血性心不全のある患者[ $\beta$ 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嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。]
- (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50 $\mu$ g及びチモロールマレイン酸塩6.83 mg (チモロールとして5 mg) 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、 $\beta$ 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、癢痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。
- (5)本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- (6)縮瞳薬からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。
- (7)本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

## 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渴薬 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渴を起す薬剤は、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

## 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。

### (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **虹彩色素沈着** (頻度不明)<sup>注)</sup>: 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** (頻度不明)<sup>注)</sup>: 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** (いずれも頻度不明)<sup>注)</sup>: 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** (いずれも頻度不明)<sup>注)</sup>: 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** (頻度不明)<sup>注)</sup>: 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。
- 注: 外国で報告がある、又は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報告がある副作用

(3) その他の副作用

		頻度不明 <sup>注1)</sup>
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、痒痒感、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 <sup>注2)</sup>
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、痒痒感、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1：外国で報告がある、又は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報告がある副作用を含む。

注2：無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合(定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。)

(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

該当資料なし

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 $\mu$ 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。]

(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(使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

#### 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嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。

#### 15. その他の注意

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。

#### 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」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  
「IV. 製剤に関する項目」の「15. 刺激性」の項を参照

## 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－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  
                   ：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（2年）

### 3. 貯法・保存条件

気密容器、遮光、2～8℃保存

### 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  
 該当資料なし
- (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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照  
**【取扱い上の注意】**  
 開封後4週間経過した場合は、残液を使用しないこと。
- (3) 調剤時の留意点について  
 該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

2.5mL×5

### 7. 容器の材質

	容器	中栓	キャップ
プラスチック容器	ポリエチレン	ポリエチレン	ポリエチレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：ザラカム配合点眼液（ヴィアトリス製薬）  
 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、レボブノロール塩酸塩、ニプラジロール等

9. 国際誕生年月日 2000年12月15日
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：22900AMX00162000
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、投薬期間に関する制限は定められていない。

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「ニッテン」	125476101	1319817Q1047	622547601

17. 保険給付上の注意 本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書, 2021 (廣川書店)
- 2) 日本薬局方医薬品情報 (JPDI) 2021 (じほう)
- 3) ロートニッテンファーマ株式会社 社内資料 [安定性試験 I]
- 4) ロートニッテンファーマ株式会社 社内資料 [安定性試験 II]
- 5) ロートニッテンファーマ株式会社 社内資料 [眼粘膜刺激性試験]
- 6) 高松 倫也 他 : 新薬と臨床 45(1), 76, 1996
- 7) Hall, R. A. et al. : Arch Int Pharmacodyn 213, 251, 1975
- 8) Tanabe, K. et al. : 応用薬理 17(3), 455, 1979
- 9) Miichi, H. et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci 24(9), 1269, 1983
- 10) 新家 真 他 : 日本眼科学会雑誌 84(10), 1436, 1980
- 11) 藤永 豊 他 : 眼科臨床医報 74(4), 409, 1980
- 12) 玉田 康房 他 : 日本眼科紀要 31(10), 1667, 1980
- 13) 錦織 恂子 他 : 日本眼科紀要 31(4), 729, 1980
- 14) 椎原 芳郎 他 : 眼科臨床医報 74(7), 924, 1980
- 15) 三嶋 弘 他 : 基礎と臨床 29(16), 4271, 1995
- 16) 三嶋 弘 他 : 眼科臨床医報 90(4), 465, 1996
- 17) 三嶋 弘 他 : 基礎と臨床 29(16), 4071, 1995
- 18) 三嶋 弘 他 : 基礎と臨床 29(16), 4085, 1995
- 19) 三嶋 弘 他 : 眼科臨床医報 90(3), 312, 1996
- 20) Vareilles, P. et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci 16(11), 987, 1977

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 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<br>情報 | 該当資料なし |

XIII. 備考

その他の関連資料

付表

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-(1)医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形助剤に係る医薬品 (後発医薬品)
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される。

N00442