

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

緑内障・高眼圧症治療剤  
ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液  
**ラタチモ配合点眼液「ニッテン」**  
LATACHIMO 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<br>日局 チモロールマレイン酸塩6.83 mg<br>(チモロールとして5 mg) 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）<br>洋名：Latanoprost（JAN、INN）、Timolol Maleate（JAN）   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2017年2月15日<br>薬価基準収載年月日：2017年6月16日<br>販売開始年月日：2021年4月5日  |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 販売元：わかもと製薬株式会社<br>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                         | わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション<br>TEL：03-3279-0379 FAX：03-3279-1272<br>医療関係者向けホームページ： <a href="https://www.wakamoto-pharm.co.jp/">https://www.wakamoto-pharm.co.jp/</a> |

本IFは2024年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

# IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目次

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

## 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、ラタノプロストと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。後発医薬品として株式会社ニッテン（現ロートニッテンファーマ株式会社）にて2017年2月に製造販売承認を取得し、わかもと製薬株式会社では、2021年4月より販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

(1) ラタノプロスト（ラタノプロストとして0.005%）とチモロールマレイン酸塩（チモロールとして0.5%）を配合し、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進及び房水産生抑制により眼圧を下降させる。

(VI. 2. (1)作用部位・作用機序 の項 参照)

(2) ザラカム配合点眼液と生物学的に同等とみなされた後発医薬品である。

(VII. 11. その他 の項 参照)

(3) 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、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が報告されている。

(VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状 の項 参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### II. 名称に関する項目

#### 1. 販売名

##### (1) 和名

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

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

#### 2. 一般名

##### (1) 和名（命名法）

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）

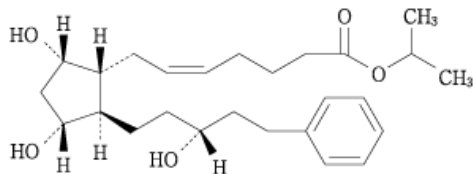
##### (3) ステム

プロスタグランジン類（Latanoprost）：-prost

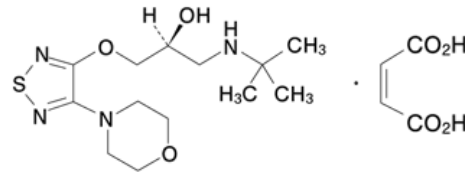
$\beta$ -アドレナリン受容体拮抗薬（Timolol Maleate）：-olol

#### 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：C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> 分子量：432.59

チモロールマレイン酸塩 分子式：C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 分子量：432.49

#### 5. 化学名（命名法）又は本質

ラタノプロスト：(+)-Isopropyl(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]-5-heptenoate (IUPAC)

チモロールマレイン酸塩：(2S)-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

ラタノプロスト：該当しない チモロールマレイン酸塩：該当しない

### 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<sup>1)</sup>：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

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

チモロールマレイン酸塩<sup>1)</sup>

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

##### (3) 吸湿性

ラタノプロスト：該当資料なし

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増加がみられたが、力価等に変化なし。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ラタノプロスト：該当資料なし

チモロールマレイン酸塩<sup>1)</sup>：融点 約197℃（分解）

##### (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<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

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)

### III. 有効成分に関する項目

チモロールマレイン酸塩<sup>1)</sup>

pH：3.8～4.3（本品1.0gを水20mLに溶かした液）

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

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ラタノプロスト：赤外吸収スペクトル測定法

チモロールマレイン酸塩：日本薬局方「チモロールマレイン酸塩」の確認試験による

定量法

ラタノプロスト：液体クロマトグラフィー

チモロールマレイン酸塩：日本薬局方「チモロールマレイン酸塩」の定量法による



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

点眼剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

無色澄明、水性の液

#### (3) 識別コード

キャップの色：黄色

#### (4) 製剤の物性

pH：5.8～6.2

浸透圧比：0.9～1.1

#### (5) その他

無菌製剤である

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

|      |  |
|------|--|
| 有効成分 | 1mL中ラタノプロスト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5 mg） |
| 添加剤  | 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       |

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

ラタノプロスト遊離酸

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験<sup>3)</sup>、加速試験<sup>4)</sup>

| 試験名    | 保存条件        | 保存期間  | 保存形態           | 結果  |
|--------|-------------|-------|----------------|-----|
| 長期保存試験 | 2～8℃、成り行き湿度 | 36 ヶ月 | 最終包装<br>(紙箱入り) | 規格内 |
| 加速試験   | 25℃、60%RH   | 6 ヶ月  |                | 規格内 |

測定項目：性状、pH、浸透圧比、含量\*

\*：表示量に対する割合（%）

#### IV. 製剤に関する項目

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

##### 9. 溶出性

該当しない

##### 10. 容器・包装

###### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

###### (2) 包装

プラスチック点眼容器：2.5mL×5本

###### (3) 予備容量

該当しない

###### (4) 容器の材質

ボトル：ポリエチレン

中栓：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

ラベル：ポリエチレンテレフタレート

##### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

##### 12. その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

原則として、単剤での治療を優先すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

1回1滴、1日1回点眼する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

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

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ① 国内第Ⅲ相試験（ブリッジング試験）<sup>5)</sup>

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：0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液）において、導入期に 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を 4 週間点眼後、二重盲検期に 0.005%ラタノプロスト/0.5%チモロール点眼液（以下、配合剤）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  $2.2 \pm 1.7$  [-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、配合剤 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（配合剤群-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  $1.9 \pm 0.5$  [0.9,2.9] mmHg 及び  $8.2 \pm 2.4$  [3.4,13.0] % であった。

V. 治療に関する項目

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

|                       | 配合剤群 (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     |

平均値±標準偏差、眼圧下降率=(眼圧下降値/ベースライン眼圧値)×100

②国内第Ⅲ相試験<sup>6)</sup>

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 : 0.005%ラタノプロスト点眼液) において、導入期に 0.005%ラタノプロスト点眼液を 4 週間点眼後、二重盲検期に 0.005%ラタノプロスト/0.5%チモロール点眼液 (以下、配合剤) を 8 週間点眼したときの眼圧下降値の対照薬との差 (配合剤-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)。

眼圧値及び眼圧下降値 (mmHg) の比較 (ITT、LOCF)

|                                | 配合剤群 (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<br>[0.5,1.4] |              |

平均値±標準偏差

③海外第Ⅲ相試験 (ブリッジング対象試験)<sup>7)</sup>

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 : 0.005%ラタノプロスト点眼液、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液) において、導入期に 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を 2~4 週間点眼後、二重盲検期に 0.005%ラタノプロスト/0.5%チモロール点眼液 (以下、配合剤) 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、施設、診察、投与群を要因とした反復測定による共分散分析)。

眼圧値及び眼圧下降値 (mmHg) の比較 (ITT、LOCF)

|   |       | 配合剤群 (n=140) | LAT 群 (n=147)    | TIM 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 (配合剤-対照薬) とその 95%信頼区間 |       | -            | 1.2<br>[0.5,1.8] | 1.9<br>[1.2,2.5] |

平均値±標準偏差

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

④海外第III相試験<sup>8,9)</sup>

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：0.005%ラタノプロスト点眼液及び0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液の併用療法）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0.005%ラタノプロスト/0.5%チモロール点眼液（以下、配合剤）を12週間点眼したときの眼圧下降値の対照療法との差（配合剤-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、投与群を要因とした共分散分析）。

眼圧値及び眼圧下降値（mmHg）の比較（ITT、LOCF）

|                               | 配合剤群（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（配合剤-対照療法）とその95%信頼区間 | 0.3<br>[-0.7,0.1] |              |

平均値±標準偏差

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当しない

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラタノプロスト：プロスタノイド受容体関連薬

チモロールマレイン酸塩： $\beta$ 受容体遮断薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：眼組織

作用機序：本剤の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。

ラタノプロスト

- 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<sup>10)</sup>。
- 2) 健康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<sup>11)</sup>。

チモロールマレイン酸塩

- 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<sup>12,13)</sup>。
- 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<sup>14-19)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 眼圧下降作用

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眼圧下降作用を示した。

ラタノプロスト

- ① サルに対するラタノプロストの単回点眼では、点眼後4～6時間より用量依存性の眼圧下降が認められた。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<sup>20)</sup>。
- ② 健康人又は緑内障・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<sup>21-25)</sup>。

チモロールマレイン酸塩

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<sup>26)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

---

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>27,28)</sup>

欧米人健康成人男女（50～80歳）に0.005%ラタノプロスト/0.5%チモロール点眼液を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。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4. 吸収

ラタノプロスト

該当資料なし

チモロールマレイン酸塩<sup>2)</sup>

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。

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

房水中濃度<sup>29)</sup>

白内障手術を受ける患者（欧米人）に、0.005%ラタノプロスト/0.5%チモロール点眼液を1滴点眼した後の房水中ラタノプロスト遊離酸は、点眼後2時間で最高房水中濃度（約30ng/mL）に達し、房水中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）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最高房水中濃度は約2倍、AUC<sub>0-∞</sub>は2.4倍高値を示した。一方、チモロールは点眼後1時間で最高房水中濃度（約1μg/mL）に達し、またAUC<sub>0-∞</sub>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。

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 6. 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（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし



7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

ラタチモ配合点眼液「ニッテン」は、ザラカム配合点眼液の分析結果に基づき添加剤の種類（イオンとして）及び含量（濃度）がザラカム配合点眼液と同一となるよう処方設計を行ったものであり、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似することから、生物学的に同等とみなされた<sup>30)</sup>。

## 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
- 2.2 気管支喘息又はその既往歴のある患者、気管支痙攣又は重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。〕〔11.1.3参照〕
- 2.3 コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）又は心原性ショックのある患者〔これらの症状を増悪させるおそれがある。〕〔11.1.4参照〕

### 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。
- 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〕
- 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。
- 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。
- 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。

### 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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〕

##### 9.1.2 うっ血性心不全のある患者

うっ血性心不全の症状を増悪させるおそれがある。〔11.1.4参照〕

##### 9.1.3 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者

アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。

**9.1.4 コントロール不十分な糖尿病のある患者**

血糖値に注意すること。低血糖症状をマスクすることがある。

**9.1.5 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者**

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。

**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。

**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。

**9.1.8 閉塞隅角緑内障患者**

使用経験が少ない。

**(2) 腎機能障害患者**

設定されていない

**(3) 肝機能障害患者**

設定されていない

**(4) 生殖能を有する者**

設定されていない

**(5) 妊婦****9.5 妊婦**

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

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。

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。

**(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。

**(7) 小児等****9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**(8) 高齢者****9.8 高齢者**

一般に生理機能が低下している。

**7. 相互作用****(1) 併用禁忌とその理由**

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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<br>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<br>レセルピン等                                | 交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。 | カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、 $\beta$ 遮断作用を相加的に増強する可能性がある。                    |
| $\beta$ 遮断薬<br>アテノロール<br>プロプラノロール塩酸塩<br>メトプロロール酒石酸塩等 | 眼圧下降あるいは $\beta$ 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<br>ベラパミル塩酸塩<br>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<br>ジゴキシン<br>ジギトキシン                           | 心刺激伝導障害（徐脈、房室ブロック等）があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。             | 相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる。  |
| CYP2D6 阻害作用を有する薬剤<br>キニジン硫酸塩水和物<br>選択的セロトニン再取り込み阻害薬等 | $\beta$ 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<br>イソプロピルウノプロストン<br>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

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]

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。

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）

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

## 11.1.4 心ブロック（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]

## 11.1.5 脳虚血（頻度不明）、脳血管障害（頻度不明）

## 11.1.6 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

## (2) その他の副作用

## 11.2 その他の副作用

|        |      | 5%以上           | 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<br>(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 <sup>a)</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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・点眼のとき、液が眼瞼皮膚等については、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）

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

### 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 $\mu$ g/kg）すると一過性の気道抵抗の増加が起こった。しかし、臨床用量（1.5 $\mu$ g/眼）の7倍量のラタノプロストを中等度の気管支喘息患者11例に点眼した場合、肺機能に影響はなかったとの報告がある。

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項 参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

眼刺激性試験<sup>31)</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。

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

---

**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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃

4. 取扱い上の注意

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。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：患者指導箋 (<https://www.wakamoto-pharm.co.jp/medical/0093>)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品：ザラカム配合点眼液

（ラタノプロスト単剤）：キサラタン点眼液0.005%

（チモロールマレイン酸塩単剤）：チモプトール点眼液0.5%

7. 国際誕生年月日

2000年12月15日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 製造販売承認年月日  | 承認番号             | 薬価基準収載年月日  | 販売開始年月日   |
|------------|------------------|------------|-----------|
| 2017年2月15日 | 22900AMX00162000 | 2017年6月16日 | 2021年4月5日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。



## 13. 各種コード

| 販売名                 | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|---------------------|-----------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| ラタチモ配合点眼液<br>「ニッテン」 | 1319817Q1047          | 1319817Q1047        | 125476103   | 622547601            |

## 14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書, 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) ブリッジング試験 (013 試験) (ザラカム配合点眼液: 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.9)
- 6) 北澤克明 他: 臨床眼科. 2009 ; 63 (5) : 807-815
- 7) チモロールからの切り替え第III相試験 (004 試験) (ザラカム配合点眼液: 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.10)
- 8) ラタノプロストおよびチモロールマレイン酸塩の併用療法と KP2035 の眼圧下降効果の比較試験 (020 試験) (ザラカム配合点眼液: 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.15)
- 9) 臨床的有効性の概要 (ザラカム配合点眼液: 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
- 10) Stjemschantz J, et al. : Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res. 1995 ; 23 : 513-518
- 11) 高松倫也 他: 新薬と臨床. 1996 ; 45 (1) : 76-82
- 12) Hall RA, et al. : Arch Int Pharmacodyn. 1975 ; 213 : 251-263
- 13) Tanabe K. et al. : 応用薬理. 1979 ; 17 (3) : 455-467
- 14) Miichi H, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983 ; 24 (9) : 1269-1275
- 15) 新家 真 他: 日本眼科学会雑誌. 1980 ; 84 (10) : 1436-1446
- 16) 藤永 豊 他: 眼科臨床医報. 1980 ; 74 (4) : 409-414
- 17) 玉田康房 他: 日本眼科紀要. 1980 ; 31 (10) : 1667-1673
- 18) 錦織恂子 他: 日本眼科紀要. 1980 ; 31 (4) : 729-735
- 19) 椎原芳郎 他: 眼科臨床医報. 1980 ; 74 (7) : 924-930
- 20) 効力を裏付ける試験 (ザラカム配合点眼液: 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 21) 三嶋 弘 他: 基礎と臨床. 1995 ; 29 (16) : 4271-4285
- 22) 三嶋 弘 他: 眼科臨床医報. 1996 ; 90 (4) : 465-469
- 23) 三嶋 弘 他: 基礎と臨床. 1995 ; 29 (16) : 4071-4084
- 24) 三嶋 弘 他: 基礎と臨床. 1995 ; 29 (16) : 4085-4099
- 25) 三嶋 弘 他: 眼科臨床医報. 1996 ; 90 (3) : 312-316
- 26) Vareilles P, et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci. 1977 ; 16 (11) : 987-996
- 27) 血漿中の薬物動態試験 (006 試験) (ザラカム配合点眼液: 2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 28) 外国人健康成人における血漿中薬物動態の検討 (ザラカム配合点眼液: 2010 年 1 月 20 日承認、審査報告書)
- 29) Calissendorff B, et al. : J Ocul Pharmacol Ther. 2002 ; 18 (2) : 127-131
- 30) ロートニッテンファーマ株式会社 社内資料 (標準製剤との同一性)
- 31) ロートニッテンファーマ株式会社 社内資料 (眼刺激性試験)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

---

## XIII. 備考

---

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし