

処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋により使用すること

緑内障・高眼圧症治療剤

# ラタチモ<sup>®</sup>配合点眼液「TS」

## LATACHIMO<sup>®</sup> Combination Ophthalmic Solution「TS」

貯 法：2～8℃、遮光

使用期限：2年(外箱及びラベルに記載)

注 意：【取扱上の注意】の項参照

ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液

|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 23000AMX00636000 |
| 薬価収載 | 2018年12月         |
| 販売開始 | 2018年12月         |

### 【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

### 【組成・性状】

|          |  |
|----------|--|
| 販売名      | ラタチモ配合点眼液「TS」                                  |
| 有効成分     | ラタノプロスト／日局チモロールマレイン酸塩                          |
| 含量(1mL中) | ラタノプロスト50μg／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、ベンザルコニウム塩化物 |
| pH       | 5.8～6.2  |
| 浸透圧比     | 0.9～1.1  |
| 性状       | 無色澄明の無菌水性点眼剤                                   |

### 【効能・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。

### 【用法・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。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肺高血圧による右心不全のある患者[β遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- (2) うっ血性心不全のある患者[β遮断による陰性変時・変力作用により、症状を増悪させるおそれがある。]
- (3) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者[アシドーシスにより心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]
- (4) コントロール不十分な糖尿病のある患者[低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。]
- (5) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者[ラタノプロスト投与により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]

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は1mL中にラタノプロスト50μg及びチモロールマレイン酸塩6.83mg(チモロールとして5mg)を含む配合点眼液であり、ラタノプロストとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- (2) 本剤は、全身的に吸収される可能性があり、β遮断薬全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。
- (3) 本剤の投与により、虹彩色素沈着(メラニンの増加)があらわれることがある。投与に際しては虹彩色素沈着及び色調変化について患者に十分説明しておくこと。ラタノプロスト投与による色素沈着は投与により徐々に増加し、投与中止により停止するが、投与中止後消失しないことが報告されている。また、虹彩色素沈着による色調変化があらわれる可能性があり、特に片眼治療の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。褐色を基調とする虹彩の患者において、虹彩色素沈着が多く報告されているが、虹彩の変色が軽度であり、臨床所見によって発見されないことが多い。[「重大な副作用」の項参照]
- (4) 本剤投与中に角膜上皮障害(点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん)があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。
- (5) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- (6) 縮瞳薬からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。
- (7) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

#### ※※ 3. 相互作用

##### 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渴薬<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渴を起こす薬剤は、β遮断作用を相加的に増強する可能性がある。 |

| 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法                                     | 機序・危険因子   |
|---|---|---|
| β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<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 | 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<br>イソプロピルウノプロストン<br>ピマトプロスト等          | 眼圧上昇がみられたとの報告がある。                             | 機序不明  |
| オミデネバグ<br>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  |

#### 4. 副作用

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。

##### (1) 重大な副作用

- 虹彩色素沈着(頻度不明)：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]
- 眼類天疱瘡(頻度不明)：眼類天疱瘡があらわれることがあるので、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。
- 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全(いずれも頻度不明)：気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがあるので、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。
- 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)：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。
- 全身性エリテマトーデス(頻度不明)：全身性エリテマトーデスがあらわれることがあるので、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

|        | 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、眼乾燥感、視力低下、そう痒感、眼痛、目の異物感、目の異常感、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)</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、そう痒感、脱毛症、乾癬   |  |
| 代謝     | 高カリウム血症、糖尿病、高コレステロール血症   |  |
| 生殖器    | ペイロニー病、勃起不全  |  |
| 過敏症    | 血管浮腫、蕁麻疹   |  |
| その他    | 胸部不快感、悪寒、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、尿糖陽性、耳鳴、胸痛、感染、浮腫、無力症、不快、関節炎、筋肉痛、関節痛             |  |

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

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

##### (1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験(妊娠ウサギ)における器官形成期投与試験において、ラタノプロストを臨床用量の約80倍量(5 μg/kg/日)静脈内投与したことにより、流産及び後期吸収胚の発現率増加、胎児体重の減少が認められた。]

##### (2) 授乳婦

授乳中の女性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。

## 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 8. 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) 点眼するとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- 2) 点眼するとき、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。

## 9. その他の注意

ラタノプロストをサルに静脈内投与(2μg/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(1.5μg/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。

## 【薬物動態】

### <生物学的同等性試験>

ラタチモ配合点眼液「TS」は、標準製剤の分析結果に基づき添加剤の種類及び含量(濃度)が標準製剤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。

## 【薬効薬理】

### 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>1)-5)</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>6)</sup>

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. 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>7)</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>8)-15)</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。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

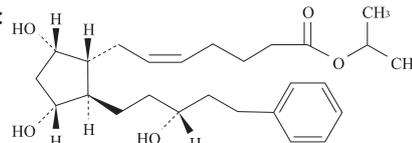
一般名：ラタノプロスト(Latanoprost)

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

分子式：C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>

分子量：432.59

構造式：



性状：本品は無色～微黄色の粘稠性のある液である。

本品はアセトニトリルには極めて溶けやすく、アセトン、酢酸エチル、メタノール、エタノール(95)、2-プロパノール、又は1-オクタノールに溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

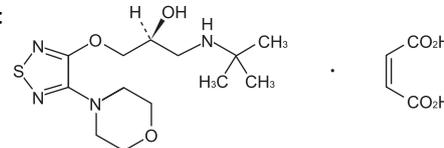
一般名：チモロールマレイン酸塩(Timolol Maleate)

化学名：(2S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-(4-morpholin-4-yl-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)propan-2-ol monomaleate

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

構造式：



性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

本品は酢酸(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。本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。融点：約197℃(分解)

## 【取扱い上の注意】

### 1. <安定性試験><sup>16)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験(2～8℃、18ヵ月)及び加速試験(25℃、60%RH、6ヵ月)の結果、ラタチモ配合点眼液「TS」は2～8℃の保存温度において2年間安定であることが推測された。

2. 開封後4週間経過した場合は、残液を使用しないこと。

## 【包装】

2.5mL×5本、2.5mL×10本

## 【主要文献】

- 1) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床 29(16)：4271, 1995
- 2) 三嶋 弘ほか：眼科臨床医報 90(4)：465, 1996
- 3) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床 29(16)：4071, 1995
- 4) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床 29(16)：4085, 1995
- 5) 三嶋 弘ほか：眼科臨床医報 90(3)：312, 1996
- 6) Vareilles, P. et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci 16(11) : 987, 1977
- 7) 高松 倫也ほか：新薬と臨床 45(1)：76, 1996
- 8) Hall R. A. et al. : Arch Int Pharmacodyn 213 : 251, 1975
- 9) Tanabe, K. et al. : 応用薬理 17(3) : 455, 1979
- 10) Miichi, H. et al. : Invest Ophthalmol Vis Sci 24(9) : 1269, 1983
- 11) 新家 真ほか：日本眼科学会雑誌 84(10)：1436, 1980
- 12) 藤永 豊ほか：眼科臨床医報 74(4)：409, 1980
- 13) 玉田 康房ほか：日本眼科紀要 31(10)：1667, 1980
- 14) 錦織 恂子ほか：日本眼科紀要 31(4)：729, 1980
- 15) 椎原 芳郎ほか：眼科臨床医報 74(7)：924, 1980
- 16) 安定性試験(テイカ製薬社内資料)

## ※※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

テイカ製薬株式会社 営業推進グループ 学術課  
〒930-0982 富山市荒川一丁目3番27号  
TEL 076-431-1717 FAX 076-431-6707