

「使用上の注意」改訂のお知らせ

処方箋医薬品^{注)}

緑内障・高眼圧症治療剤
ラタチモ[®] 配合点眼液「センジュ[®]」
LATACHIMO[®] COMBINATION OPHTHALMIC SOLUTION 「SENJU[®]」
 ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

このたび、当社製品「ラタチモ配合点眼液「センジュ[®]」」につきまして、「使用上の注意」を下記のように自主改訂いたしましたので、謹んでご案内申し上げます。

なお、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品が、お手元に届くまでには若干の日数が必要かと思われまますので、本製品のご使用に際しては、ここにご案内いたしました改訂内容をご覧くださいますようお願い申し上げます。

製造販売元：千寿製薬株式会社

【使用上の注意】の改訂内容

改 訂 後 (下線部改訂)			改 訂 前		
4.副作用			4.副作用		
(2)その他の副作用(抜粋)			(2)その他の副作用(抜粋)		
		頻度不明			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、 <u>偽眼類天疱瘡</u>	眼	結 膜	結膜炎、結膜充血、結膜濾胞、結膜障害、眼脂、結膜浮腫
	ぶどう膜	ぶどう膜炎、虹彩炎、 <u>虹彩嚢腫</u>		ぶどう膜	ぶどう膜炎、虹彩炎

改訂理由

本製品の同一成分薬であるラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液の改訂に準じ、【使用上の注意】の「4.副作用(2)その他の副作用」の「眼 結膜」の項に「偽眼類天疱瘡」及び「眼ぶどう膜」の項に「虹彩嚢腫」を追記し、自主改訂しました。

☆次頁に改訂後の「使用上の注意」の全文を記載していますので、併せてご覧ください。

医薬品添付文書改訂情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページに、最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU: Drug Safety Update)が掲載されます。あわせてご利用ください。

<改訂「使用上の注意」全文>

【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

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 ジピベフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン枯渇薬 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β遮断薬 アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メ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

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

- 1) 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
- 2) 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。
- 3) 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。
- 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）：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）：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、睫毛及びうぶ毛の変化（濃く、太く、長くなる）、睫毛乱生、眼瞼浮腫、眼瞼部皮膚障害、眼瞼下垂、眼瞼溝深化
	その他	眼刺激、眼乾燥感、視力低下、そう痒感、眼痛、眼の異物感、眼の異常感、羞明、霧視、眼充血、流涙、視覚異常、視野欠損、屈折異常、複視、白内障、黄斑浮腫（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 ^{注)}
循環器	不整脈、動悸、狭心症、低血圧、高血圧、レイノー現象、四肢冷感、失神	
精神・神経系	頭痛、重症筋無力症の増悪、錯感覚、感覚異常、不眠、傾眠、悪夢、うつ病、めまい、リビドー減退、精神障害（錯乱、幻覚、不安、失見当識、神経過敏を含む）、記憶喪失、行動の変化	
消化器	便秘、悪心、消化不良、口渇、下痢、食欲不振、腹痛	
呼吸器	鼻炎、喘息、咳、肺水腫、鼻閉、上気道感染、咽頭異和感	
皮 膚	発疹、そう痒感、脱毛症、乾癬	
代 謝	高カリウム血症、糖尿病、高コレステロール血症	
生殖器	ペイロニー病、勃起不全	
過敏症	血管浮腫、蕁麻疹	
その他	胸部不快感、悪寒、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、尿糖陽性、耳鳴、胸痛、感染、浮腫、無力症、不快、関節炎、筋肉痛、関節痛	

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

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 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。]

(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。

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用している場合には、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用すること。

(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。

9. 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。

