

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

プロスタグランジン F_{2α} 誘導体

緑内障・高眼圧症治療剤

ラタノプロスト 点眼液 0.005%「TOA」

Latanoprost Ophthalmic Solution 0.005%「TOA」

ラタノプロスト点眼液

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 0.050mg 含有
一 般 名	和名:ラタノプロスト(JAN) 洋名:Latanoprost(JAN, INN)
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15日 薬価基準収載年月日:2010年5月28日 発 売 年 月 日:2010年5月28日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元:東亜薬品株式会社 販 売 元:日東メディック株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日東メディック株式会社 おくすり相談窓口 TEL:03-3523-0345 FAX:03-3523-0346 医療関係者向けホームページ http://www.nittomedic.co.jp/index.html

本 IF は 2017 年 11 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、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

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

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

最新版の e-I F は、(独) 医薬品医療機器総合機構のホームページ (<http://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-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F 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。

2008 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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 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。
- ② I F 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「I F 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。

【 I F の作成】

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

【 I F の発行】

- ① 「 I F 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、「 I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」においては、 P D F 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 I F については、医薬品医療機器総合機構の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、 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 M R 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、 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、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、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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。 I F 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、 I F 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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	13
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	13
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	13
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	13
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	14
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	15
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	15
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	15
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	15
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	16
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	16
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	17
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	17
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	4	2. 毒性試験	17
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	X. 管理的事項に関する項目	18
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	1. 規制区分	18
6. 溶解後の安定性	5	2. 有効期間又は使用期限	18
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	3. 貯法・保存条件	18
8. 溶出性	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	18
9. 生物学的試験法	6	5. 承認条件等	18
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	6. 包装	18
11. 製剤中の有効成分の定量法	7	7. 容器の材質	18
12. 力価	7	8. 同一成分・同効薬	18
13. 混入する可能性のある夾雑物	7	9. 国際誕生年月日	19
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
15. 刺激性	7	11. 薬価基準収載年月日	19
16. その他	7	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	19
V. 治療に関する項目	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	19
1. 効能又は効果	8	14. 再審査期間	19
2. 用法及び用量	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
3. 臨床成績	8	16. 各種コード	19
VI. 薬効薬理に関する項目	9	17. 保険給付上の注意	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9	XI. 文献	20
2. 薬理作用	9	1. 引用文献	20
VII. 薬物動態に関する項目	11	2. その他の参考文献	20
1. 血中濃度の推移・測定法	11	XII. 参考資料	21
2. 薬物速度論的パラメータ	11	1. 主な外国での発売状況	21
3. 吸収	11	2. 海外における臨床支援情報	21
4. 分布	11	XIII. 備考	22
5. 代謝	12	1. その他の関連資料	22
6. 排泄	12		
7. トランスポーターに関する情報	12		
8. 透析等による除去率	12		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1981年にCamras、Bitoらは、産婦人科領域において静脈内投与で使用されているジノプロスト(PGF_{2α})を低用量点眼することにより、一過性の眼圧上昇をきたすことなく眼圧を下降させる作用機序を明らかにした。しかし、PGF_{2α}又はそのイソプロピルエステル(PGF_{2α}-IE)は、臨床試験において多くの症例で結膜充血、眼局所刺激作用の他、頭痛などの全身の副作用を伴い、臨床に用いることは困難とされた。

1983年より、PGF_{2α}の誘導体を緑内障治療薬として開発するための改良が進められ、PGF_{2α}の有する著明な眼圧下降作用を保持したまま、結膜充血などの副作用を軽減し得ることが示唆された。これに基づき、ラタノプロストが開発され、本邦においては1999年にプロスタグランジン F_{2α} 誘導体緑内障・高眼圧症治療剤として発売され、緑内障、高眼圧症患者に対して使用されている。本剤はラタノプロストを有効成分とし、2010年1月に後発医薬品として製造販売承認を得て販売に至った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 貯法は遮光、室温保存である。
- (2) 防腐剤の量を低減している。
- (3) 押しやすく転がりにくい容器である。
- (4) 緑内障・高眼圧症治療剤であるキサラタン点眼液の後発医薬品である。
- (5) 副作用については以下のとおりである。

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。

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)が報告されている(14頁参照)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」

(2) 洋名

Latanoprost Ophthalmic Solution 0.005%「TOA」

(3) 名称の由来

有効成分の一般名による

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ラタノプロスト(JAN)

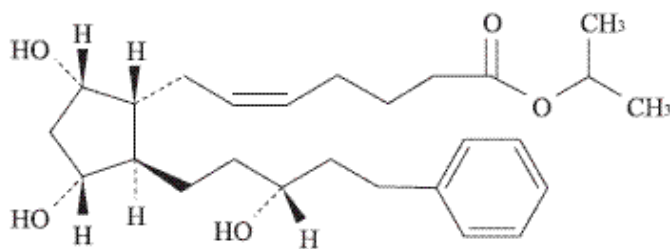
(2) 洋名(命名法)

Latanoprost(JAN, INN)

(3) ステム

prostaglandin derivatives(プロスタグランジン誘導体): -prost

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{26}H_{40}O_5$

分子量: 432.59

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

130209-82-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の粘性の液である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解性
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	極めて溶けやすい
エタノール(99.5)	溶けやすい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度: $[\alpha]_D^{20}$: +32～+38°

(脱残留溶媒及び脱水物に換算したもの 0.1g、アセトニトリル 10mL、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

赤外吸収スペクトル法(ATR 法)

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

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:1mL 中 ラタノプロスト 0.050mg 含有

性状:無色澄明の水性点眼剤

(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:6.5~6.9

浸透圧比:0.9~1.0

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤である。

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 0.050mg 含有

(2) 添加物

塩化ナトリウム(等張化剤)、リン酸水素ナトリウム水和物(緩衝剤)、リン酸二水素ナトリウム(緩衝剤)、ポリソルベート 80(可溶剤)、エデト酸ナトリウム水和物(安定剤)、濃ベンザルコニウム塩化物液 50(防腐剤)、塩酸(pH 調節剤)、水酸化ナトリウム(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

ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」において、各種条件下における安定性は以下であった。^{1)~3)}

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存	25±1℃, 60%RH±5%RH	36 箇月	ポリエチレン容器 紙箱包装	変化なし ^{※注1}	
加速	40±1℃, 75%RH±5%RH	6 箇月	ポリエチレン容器 紙箱包装	変化なし ^{※注1}	
苛酷	熱	50℃±1℃, なりゆき湿度	2 箇月	ポリエチレン容器 紙箱包装	変化なし ^{※注2}
	光	25℃, 60%RH	120 万 lx・hr	ポリエチレン容器 (無包装) ポリエチレン容器 (投薬袋)	変化なし ^{※注3}
	温度	40℃75%RH⇔5℃	3 サイクル	ポリエチレン容器 紙箱包装	変化なし ^{※注4}
		25℃60%RH⇔-20℃	3 サイクル	ポリエチレン容器 紙箱包装	変化なし ^{※注4}

※注 1 試験項目:性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、
含量

※注 2 試験項目:性状、浸透圧比、pH、純度試験、含量

※注 3 試験項目:性状、浸透圧比、pH、含量

※注 4 1 サイクル各 1 週間

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)

【試験方法】

1)検体

試験製剤:ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」

対象製剤:チモプトール点眼液 0.5%、チモプトール XE 点眼液 0.5%、ミケラン点眼液 2%、トルソプト
点眼液 1%、エイゾプト懸濁性点眼液 1%、クラビット点眼液 0.5%、パタノール点眼液 0.1%、
インターール点眼液 2%、プロナック点眼液 0.1%

2)測定ポイント及び項目

測定ポイント	測定項目
配合直後	外観、pH、浸透圧比、含量
30 分後	外観、pH
1 時間後	外観、pH
24 時間後	外観、pH、浸透圧比、含量

3)試験方法

試験製剤と対象製剤を 1:1 の割合で配合した液を試料とする。配合直後及び 30 分、1 時間、24 時間
室温にて静置後に外観の観察及び pH を測定する。配合直後及び 24 時間後の試料については浸透
圧及び含量を測定する。試験製剤と生理食塩液を 1:1 の割合で配合した液を対照液とし、対照液に
対する含量を求める。

【結果】

ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」はチモプトール点眼液 0.5%、ミケラン点眼液 2%、トルソプト点眼液 1%、エイゾプト懸濁性点眼液 1%、クラビット点眼液 0.5%、パタノール点眼液 0.1%、インタール点眼液 2%、ブロナック点眼液 0.1%と配合したものについて、外観、pH、浸透圧比、含量にいずれも変化は認められず、配合変化は生じないと推察された。また、チモプトール XE 点眼液 0.5%の特性によりゲル化が認められた。

対象製剤	試験項目	配合直後	測定時点		
			30 分後	1 時間後	24 時間後
チモプトール点眼液 0.5%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.79	6.78	6.77	6.79
	浸透圧比	0.98	-	-	0.98
	残存率(%)	98.5(100.0)	-	-	100.8(102.3)
チモプトール XE 点眼液 0.5%	外観	無色澄明 (ゲル状)	無色澄明 (ゲル状)	無色澄明 (ゲル状)	無色澄明 (ゲル状)
	pH	6.73	6.72	6.72	6.73
	浸透圧比	0.94	-	-	0.94
	残存率(%)	96.1(100.0)	-	-	99.0(103.0)
ミケラン点眼液 2%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.70	6.67	6.69	6.69
	浸透圧比	0.98	-	-	0.98
	残存率(%)	98.1(100.0)	-	-	101.0(103.0)
トルソプト点眼液 1%	外観	無色澄明 (わずかに粘性)	無色澄明 (わずかに粘性)	無色澄明 (わずかに粘性)	無色澄明 (わずかに粘性)
	pH	6.45	6.44	6.44	6.44
	浸透圧比	0.96	-	-	0.96
	残存率(%)	102.1(100.0)	-	-	103.3(101.2)
エイゾプト懸濁性点眼液 1%	外観*	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁
	pH	6.81	6.79	6.79	6.80
	浸透圧比	0.97	-	-	0.96
	残存率(%)	95.2(100.0)	-	-	98.4(103.4)
クラビット点眼液 0.5%	外観*	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
	pH	6.67	6.68	6.68	6.67
	浸透圧比	0.99	-	-	0.99
	残存率(%)	96.8(100.0)	-	-	99.4(102.7)
パタノール点眼液 0.1%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.80	6.80	6.80	6.80
	浸透圧比	0.98	-	-	0.97
	残存率(%)	100.0(100.0)	-	-	101.8(101.8)
インタール点眼液 2%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.76	6.76	6.76	6.76
	浸透圧比	0.57	-	-	0.57
	残存率(%)	97.8(100.0)	-	-	100.8(103.1)
ブロナック点眼液 0.1%	外観*	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	7.91	7.90	7.90	7.90
	浸透圧比	1.05	-	-	1.05
	残存率(%)	99.8(100.0)	-	-	100.0(100.2)

* : 配合製品由来で白濁、または着色したもの。

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

液体クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

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

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

「IX.2.毒性試験」の項「(4)その他の特殊毒性」を参照すること。

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

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

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

プロスタグランジン F_{2α} およびその誘導体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラタノプロストはプロスタグランジン F_{2α} 誘導体であり、房水流出経路のうちぶどう膜強膜経路からの流出を促進して眼圧降下作用をもたらすと考えられている。⁴⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<生物学的同等性試験>⁵⁾

ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」(試験製剤)と標準製剤(点眼剤、0.005%)を健康成人男子にそれぞれ 1 滴両眼の結膜嚢内に点眼し、2 群 2 期(クロスオーバー法)の眼圧値を測定した。

表 1 試験のデザイン

群	人数	第 I 期		休薬 期間	第 II 期	
		観察期 (1 日目)	投与期 (2 日目)		観察期 (1 日目)	投与期 (2 日目)
A	10 名	無投与	標準製剤 (両眼)1 滴/片眼	第 I 期の 投与後 7 日間	無投与	試験製剤 (両眼)1 滴/片眼
B	10 名		試験製剤 (両眼)1 滴/片眼			標準製剤 (両眼)1 滴/片眼

眼圧は、第 I 期及び第 II 期ともに、投与期に投与前 2 時間、投与後 2、4、6、8、10、12、22 及び 27 時間の 9 時点、観察期には投与後 27 時間を除く投与期と同一時間の 8 時点で両眼測定した。観察期の 22 時間は投与前 2 時間と兼用し、この時間の眼圧値を投与前(pre)の値とし、計算上、投与後 0 時間として扱った。

各時点における観察期と投与期の眼圧変化値の推移を図 1 に、主要評価項目である最大眼圧値(ΔPmax)及び眼圧値変化値-時間曲線下面積(ΔAUC)の平均値及び標準偏差を表 2 に示した。両製剤の ΔPmax 及び ΔAUC の常用対数より算出した平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.93)~log(1.20)及び log(0.84)~log(1.23)であり、ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」は標準製剤と生物学的に同等であると判断された。

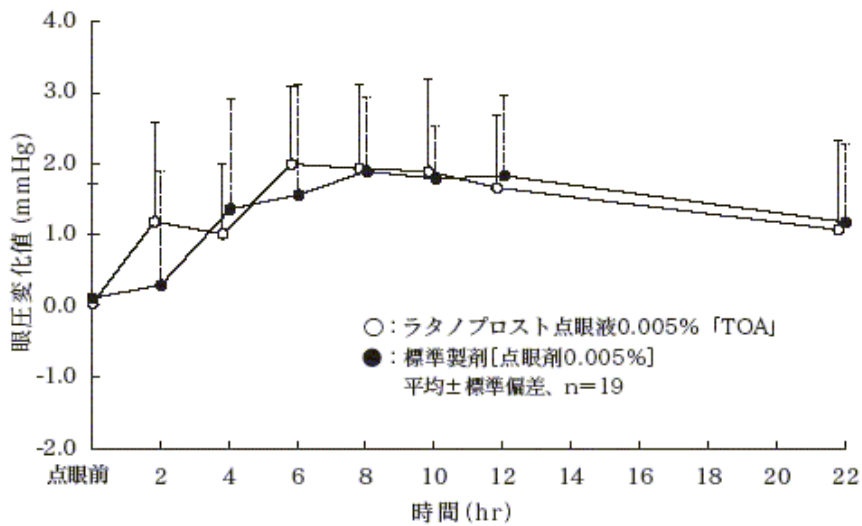


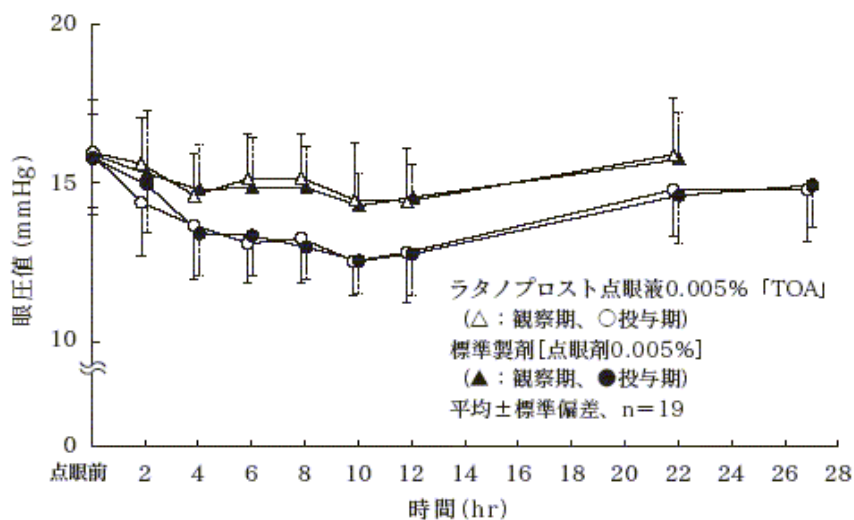
図1 眼圧変化値の時間的推移

表2 最大眼圧値(ΔPmax)及び眼圧値変化値－時間曲線下面積(ΔAUC)

	最大眼圧差 (mmHg)	眼圧変化値－時間曲線下面積 (mmHg・hr)
ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」	4.73 ± 1.27	32.56 ± 14.71
標準製剤(点眼剤、0.005%)	4.61 ± 1.67	32.78 ± 15.02

(平均値±標準偏差、n=19)

<参考> 眼圧の推移



眼圧値並びに最大眼圧差、眼圧変化値－時間曲線下面積等のパラメータは、被験者の選択、眼圧の測定回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(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

該当資料なし

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

<参考>

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。

(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)

本剤の成分に対し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

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」の項を参照すること。

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) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者[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。]
- (2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者[喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある(「その他の注意」の項参照)。]
- (3) 眼内炎(虹彩炎、ぶどう膜炎)のある患者[眼圧上昇がみられたことがある。]
- (4) ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者[角膜ヘルペスがみられたことがある。]
- (5) 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。この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]
- (2) 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。
- (3) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験が少ないことから慎重に投与することが望ましい。
- (4) 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に注意すること。

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
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

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ため、副作用発現頻度は不明である。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(頻度不明)

虹彩色素沈着: 虹彩色素沈着があらわれることがあるので、患者を定期的に診察し、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]

(3) その他の副作用

種類\頻度		頻度不明
眼	結膜	結膜充血、結膜炎、眼脂、結膜濾胞、偽眼類天疱瘡
	ぶどう膜	ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩嚢腫
	角膜	角膜上皮障害、点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん、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	眼瞼色素沈着、眼瞼炎、眼瞼部多毛、眼瞼浮腫、眼瞼発赤、眼瞼溝深化
	その他	しみる等の眼刺激症状、そう痒感、眼痛、霧視、前房細胞析出、流涙、睫毛の異常(睫毛が濃く、太く、長くなる)、異物感等の眼の異常感、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、接触性皮膚炎、羞明
循環器		動悸、狭心症
その他		頭痛、そう痒感、咽頭異和感、嘔気、めまい、胸痛、喘息、筋肉痛、関節痛、発疹

(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

「2.禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」及び「15.その他の注意」の項を参照

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、臨床用量の約 80 倍量(5.0 μg/kg/日)を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)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

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(低出生体重児、新生児又は乳児には使用経験がない。幼児又は小児には使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

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) 本剤と他の点眼剤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は、点眼前にレンズを外し、15 分以上経過後に再装用すること。

15. その他の注意

- (1) 外国において、眼局所有害事象として、網膜動脈閉塞、網膜剥離、糖尿病性網膜症に伴う硝子体出血、全身有害事象として、上気道感染症、感冒、インフルエンザ、筋肉痛、関節痛、腰痛、胸痛、狭心症、皮疹、アレルギー性皮膚反応があらわれたとの報告がある。
- (2) ラタノプロストをサルに静脈内投与(2 μ 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 μ 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。

16. その他

該当資料なし

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

<参考>

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、臨床用量の約 80 倍量(5.0 μg/kg/日)を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。

(4) その他の特殊毒性

眼刺激性試験(ウサギ)⁶⁾

ウサギを用いた1日頻回点眼試験(30分間隔で1日5回、1回50 μL)において、本剤(ラタノプロスト点眼液0.005%「TOA」)の眼刺激性を評価した結果、本剤はKAY&CALANDRAの眼刺激評価基準において、「無刺激, クラス I」に分類された。

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(注意一医師等の処方箋により使用すること)

有効成分: 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(3年)

3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(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)

開封後4週間経過した場合は、残液を使用しないこと。

「VIII.14.適用上の注意」の項を参照すること。

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

ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」: 2.5mL×5本

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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: キサラタン点眼液 0.005%

同 効 薬: タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、チモロールマレイン酸塩、イソプロピルウノプロストン、ベタキシロール塩酸塩、ジピペフリン塩酸塩、カルテオロール塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩、ニブラジロール等

9. 国際誕生年月日

1996年6月5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:2010年1月15日

承認番号:22200AMX00067000

11. 薬価基準収載年月日

2010年5月28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、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「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
ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」	119905501	1319739Q1070	621990501

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬における後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 東亜薬品株式会社:ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」の安定性試験(社内資料)
- 2) 東亜薬品株式会社:ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」の熱苛酷試験(社内資料)
- 3) 東亜薬品株式会社:ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」の温度苛酷試験(社内資料)
- 4) 杉山正ほか:薬局, **56**(増刊号), 485(2005)
- 5) 東亜薬品株式会社:ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」の生物学的同等性試験(社内資料)
- 6) 東亜薬品株式会社:ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」の眼刺激性試験(社内資料)

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

該当資料なし

XIII. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

