

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2008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%「TS」

LATANOPROST Ophthalmic Solution 0.005%「TS」

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 50 μ g
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：テイカ製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	テイカ製薬株式会社 学術グループ TEL：076-431-1717 FAX：076-431-6707 医療関係者向けホームページ http://www.teika.co.jp/

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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F 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年が経過した現在、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記載要領が策定された。

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A4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。
- ②I 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]

- ①I 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。
- ②I 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 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F 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、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情報提供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があり、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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

I.	概要に関する項目	6
1.	開発の経緯	
2.	製品の治療学的・製剤学的特性	
II.	名称に関する項目	7
1.	販売名	
2.	一般名	
3.	構造式又は示性式	
4.	分子式及び分子量	
5.	化学名（命名法）	
6.	慣用名、別名、略号、記号番号	
7.	C A S登録番号	
III.	有効成分に関する項目	8
1.	物理化学的性質	
2.	有効成分の各種条件下における安定性	
3.	有効成分の確認試験法	
4.	有効成分の定量法	
I V.	製剤に関する項目	9
1.	剤 形	
2.	製剤の組成	
3.	用時溶解して使用する製剤の調製法	
4.	懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	
5.	製剤の各種条件下における安定性	
6.	溶解後の安定性	
7.	他剤との配合変化（物理化学的変化）	
8.	溶出性	
9.	生物学的試験法	
10.	製剤中の有効成分の確認試験法	
11.	製剤中の有効成分の定量法	
12.	力価	
13.	混入する可能性のある夾雑物	
14.	治療上注意が必要な容器に関する情報	
15.	刺激性	
16.	その他	
V.	治療に関する項目	14
1.	効能又は効果	
2.	用法及び用量	
3.	臨床成績	

V I . 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	
2. 薬理作用	
V II . 薬物動態に関する項目	17
1. 血中濃度の推移・測定法	
2. 薬物速度論的パラメータ	
3. 吸 収	
4. 分 布	
5. 代 謝	
6. 排 泄	
7. 透析等による除去率	
V III . 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	
5. 慎重投与内容とその理由	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	
7. 相互作用	
8. 副作用	
9. 高齢者への投与	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
11. 小児等への投与	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	
13. 過量投与	
14. 適用上の注意	
15. その他の注意	
16. その他	
I X . 非臨床試験に関する項目	23
1. 薬理試験	
2. 毒性試験	
X . 管理的事項に関する項目	24
1. 規制区分	
2. 有効期間又は使用期限	
3. 貯法・保存条件	
4. 薬剤取扱い上の注意点	
5. 承認条件等	
6. 包 装	
7. 容器の材質	
8. 同一成分・同効薬	

9. 国際誕生年月日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号
11. 薬価基準収載年月日
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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
14. 再審査期間
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
16. 各種コード
17. 保険給付上の注意

X I . 文 献.....26

1. 引用文献
2. その他の参考文献

X II . 参 考 資 料.....26

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報

X III . 備 考.....26

その他の関連資料

I . 概要に関する項目

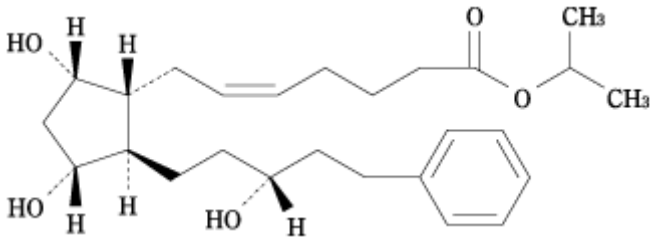
1. 開発の経緯

ラタノプロスト点眼液はぶどう膜強膜流出路による房水流出を促進し眼圧を下降させる緑内障、高眼圧症治療剤である。本邦では1999年に緑内障、高眼圧症を適応症として上市された。ラタノプロスト点眼液0.005%「TS」はテイカ製薬株式会社が後発医薬品として開発した医療用点眼液で、加速試験、生物学的同等性試験等を実施の上、平成22年1月に承認され、平成22年5月に薬価収載され同月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は遮光、室温保存で3年間安定である。
2. 薬力学的検証において、標準製剤と同等であることが確認された。
3. ウサギを用いた眼刺激性試験において、眼刺激度の評価区分ではほとんど刺激なしに分類された。
4. 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が報告されている。

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% 「TS」
	(2) 洋名 LATANOPROST Ophthalmic Solution 0.005% 「TS」
	(3) 名称の由来 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 -prost : prostaglandin derivatives (プロスタグランジン誘導体)
3. 構造式又は示性式	構造式：  The image shows the chemical structure of a specific isomer of Latanoprost. It consists of a cyclopentane ring with two hydroxyl groups (HO) and two hydrogens (H) at the 1 and 2 positions. A pentyl chain is attached to the 3-position of the ring, which has a hydroxyl group (HO) and a hydrogen (H) at its 3-position. The 5-position of the pentyl chain is connected to a heptenoate chain. This heptenoate chain has a double bond at the 7-position (Z configuration) and a propanoate ester group at the 5-position. The propanoate group is shown with two methyl groups (CH3) and an oxygen atom (O).
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	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	<p>(1) 外観・性状 無色～微黄色の粘稠性のある液である。</p> <p>(2) 溶解性 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。</p> <p>(3) 吸湿性 該当資料なし</p> <p>(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 該当資料なし</p> <p>(5) 酸塩基解離定数 該当資料なし</p> <p>(6) 分配係数 該当資料なし</p> <p>(7) その他の主な示性値 比旋光度（20度、D線）+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）</p>
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	1) 液体クロマトグラフィー 2) 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

I V. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、規格及び性状

区分：点眼剤

規格：1mL 中ラタノプロスト 50 μ g

性状：無色澄明の無菌製剤

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

なし

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 6.4 ~ 6.8

浸透圧比 : 1.0 ~ 1.1

(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 50 μ g

(2) 添加物

グリセリン、トロメタモール、ヒプロメロース、ベンザルコニウム塩化物、ポリソルベート 80、pH 調節剤 (クエン酸水和物、希塩酸)、等張化剤 (D-マンニトール)

(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

<加速試験>¹⁾

本品3ロットの検体を用い、下表の試験項目について加速試験（40℃/75%RH、6ヵ月間）を実施した。その結果、全ての試験項目において規格を満たした。

試験項目 \ 保存期間	開始時	6ヵ月
性状	無色澄明の液	無色澄明の液
確認試験	適合	適合
pH	6.65~6.70	6.55~6.59
浸透圧比	0.97~0.98	1.00~1.01
純度試験	適合	適合
無菌	適合	適合
不溶性異物	適合	適合
不溶性微粒子	適合	適合
含量 [開始時比(%)]	100	95.5~96.4

<長期保存試験>²⁾

本品3ロットの検体を用い、下表の試験項目について長期保存試験（25℃/60%RH、36ヵ月間）を実施した。その結果、全ての試験項目において規格を満たした。

試験項目 \ 保存期間	開始時	36ヵ月
性状	無色澄明の液	無色澄明の液
確認試験	適合	適合
pH	6.60~6.63	6.52~6.64
浸透圧比	0.97~0.98	1.03~1.04
純度試験	適合	適合
無菌	適合	適合
不溶性異物	適合	適合
不溶性微粒子	適合	適合
含量 [開始時比(%)]	100	92.9~95.9

以上の結果より、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

<光安定性>³⁾

室温・120万lx・hrの保存条件において含量に変化なかった。

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）

本剤と他の点眼剤を容量比 1:1 で混合した。
保存条件：室温、遮光

分類	配合薬剤	混合前	混合直後	1 時間後	24 時間後		
		性状 pH	性状 pH	性状 pH	性状 pH	ラタノプロ スト含量 (%) 残存率 (%)	
緑内障治療薬	副交感神経刺激薬	ウブレチド点眼液 0.5% (ジスチグミン臭化物)	無色澄明 5.8	変化なし 6.0	変化なし 6.0	変化なし 6.0	101.2 (99.0)
		サンピロ点眼液 4% (ピロカルピン塩酸塩)	無色澄明 5.0	変化なし 5.3	変化なし 5.3	変化なし 5.3	102.4 (100.2)
	β 遮断薬	チモプトール点眼液 0.5% (チモロールマレ イン酸塩)	無色澄明 6.8	変化なし 6.8	変化なし 6.9	変化なし 6.8	101.4 (99.2)
		チモプトール XE 点眼液 0.5% (チモロールマレ イン酸塩)	無色澄明 7.0	変化なし 6.8	変化なし 6.8	変化なし 6.8	102.3 (100.1)
		リズモン TG 点眼液 0.5% (チモロールマレ イン酸塩)	無色澄明 7.6	変化なし 7.2	変化なし 7.2	変化なし 7.2	101.7 (99.5)
		ミケラン点眼液 2% (カルテオロール塩酸 塩)	無色澄明 6.8	変化なし 6.7	変化なし 6.7	変化なし 6.7	101.8 (99.6)
		ミケラン LA 点眼液 2% (カルテオロール塩酸 塩)	無色澄明 6.8	変化なし 6.7	変化なし 6.7	変化なし 6.7	100.1 (97.9)
		ベトプティック点眼液 0.5% (ベタキシロール 塩酸塩)	無色澄明 6.9	変化なし 6.6	変化なし 6.7	変化なし 6.7	101.9 (99.7)
		α β 遮断薬	ハイパジールコーワ点眼 液 0.25% (ニプラジロール)	無色澄明 7.0	変化なし 6.8	変化なし 6.9	変化なし 6.9
	ニプラノール点眼液 0.25% (ニプラジロール)		無色澄明 7.0	変化なし 6.8	変化なし 6.9	変化なし 6.9	101.9 (99.7)
	ミロル点眼液 0.5% (レボブノロール塩酸 塩)		無色澄明 6.8	変化なし 6.7	変化なし 6.8	変化なし 6.7	98.2 (96.1)
	α 遮断薬	デタントール 0.01% 点眼液 (ブナゾシン塩酸塩)	無色澄明 6.0	変化なし 5.4	変化なし 5.4	変化なし 5.4	100.5 (98.3)
	炭酸脱水 酵素阻害 剤	トルソプト点眼液 1% (ドルゾラミド塩酸塩)	無色澄明 5.7	変化なし 6.0	変化なし 5.9	変化なし 5.9	102.4 (100.2)
		エイゾプト懸濁性点眼 液 1% (ブリンゾラミド)	白色の懸濁 液 7.4	変化なし 7.1	変化なし 7.1	変化なし 7.1	101.8 (99.6)

分類	配合薬剤	混合前	混合直後	1 時間後	24 時間後	
		性状 pH	性状 pH	性状 pH	性状 pH	ラタノプロスト含量 (%) 残存率 (%)
NSAIDs	ニフラン点眼液 0.1% (プラノプロフェン)	無色澄明 7.5	変化なし 6.5	変化なし 6.5	変化なし 6.5	100.6 (98.4)
ステロイド	フルメトロン点眼液 0.1% (フルオロメトロン)	白色の懸濁液 7.2	変化なし 7.1	変化なし 7.1	変化なし 7.1	100.6 (98.4)
抗菌剤	クラビット点眼液 0.5% (レボフロキサシン水和物)	微黄色澄明 6.6	変化なし 6.6	変化なし 6.6	変化なし 6.6	102.0 (99.8)
	タリビッド点眼液 0.3% (オフロキサシン)	微黄色澄明 6.5	変化なし 6.6	変化なし 6.6	変化なし 6.6	101.6 (99.4)
	オゼックス点眼液 0.3% (トスフロキサシン シル酸塩水和物)	無色澄明 5.3	変化なし 6.1	白色の沈殿 5.8	白色の沈殿 5.6	97.9 (95.8)
抗アレルギー剤	パタノール点眼液 0.1% (オロパタジン塩酸塩)	無色澄明 7.0	変化なし 7.0	変化なし 7.0	変化なし 7.0	100.0 (97.8)
	リボスチン点眼液 0.025% (レボカバステチン 塩酸塩)	白色の懸濁液 6.9	変化なし 7.0	変化なし 7.0	変化なし 7.0	101.2 (99.0)
	インタール点眼液 2% (クロモグリク酸ナトリウム)	無色澄明 5.5	変化なし 6.7	変化なし 6.7	変化なし 6.7	100.4 (98.2)
	ゼペリン点眼液 0.1% (アシタザノラスト水和物)	無色澄明 5.4	変化なし 6.1	変化なし 6.1	変化なし 6.1	101.9 (99.7)
その他	ヒアレイン点眼液 0.1% (精製ヒアルロン酸ナトリウム)	無色澄明 6.3	変化なし 6.7	変化なし 6.6	変化なし 6.6	103.3 (101.1)
	サンコバ点眼液 0.02% (シアノコバラミン)	紅色澄明 5.7	変化なし 5.3	変化なし 5.3	変化なし 5.3	101.6 (99.4)
	コンドロン点眼液 3% (コンドロイチン硫酸 エステルナトリウム)	無色澄明 5.6	変化なし 6.5	変化なし 6.5	変化なし 6.5	102.3 (100.1)

本剤は、オゼックス点眼液 0.3%と混合した際、1 時間後に白色の沈殿を生じ、この沈殿物は 24 時間後においても認められた。原因としては、混合により pH がオゼックス点眼液の規格よりも上昇し、オゼックス点眼液の有効成分であるトスフロキサシンの溶解度が低下した、あるいは、本剤中の添加物が、オゼックス点眼液の可溶化機構であるトスフロキサシンとアルミニウムとの平衡状態に影響を与えた、等が推測された。

また、デタントール 0.01%点眼液、ニフラン点眼液 0.1%及びサンコバ点眼液 0.02%と混合した際に pH が低下する傾向が認められた。これは、この 3 製品の処方中のホウ酸が、本剤中の D-マンニトール及びグリセリンと反応したためと推測された。

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) 薄層クロマトグラフィー 2) 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	ラタノプロストの15-(S)体、ラタノプロストの5,6-トランス体、ラタノプロストの遊離酸
14. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当資料なし
15. 刺激性	ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験において、「ほとんど刺激なし」の評価であった。（「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験」参照）
16. その他	1 滴量：約 30 μ L

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	<p>(1)臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目） 該当資料なし</p> <p>(2)臨床効果 該当資料なし</p> <p>(3)臨床薬理試験：忍容性試験 該当資料なし</p> <p>(4)探索的試験：用量反応探索試験 該当資料なし</p> <p>(5)検証的試験</p> <p>1) 無作為化並行用量反応試験 該当資料なし</p> <p>2) 比較試験 該当資料なし</p> <p>3) 安全性試験 該当資料なし</p> <p>4) 患者・病態別試験 該当資料なし</p> <p>(6)治療的使用</p> <p>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） 該当しない</p> <p>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 該当資料なし</p>

V I . 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

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

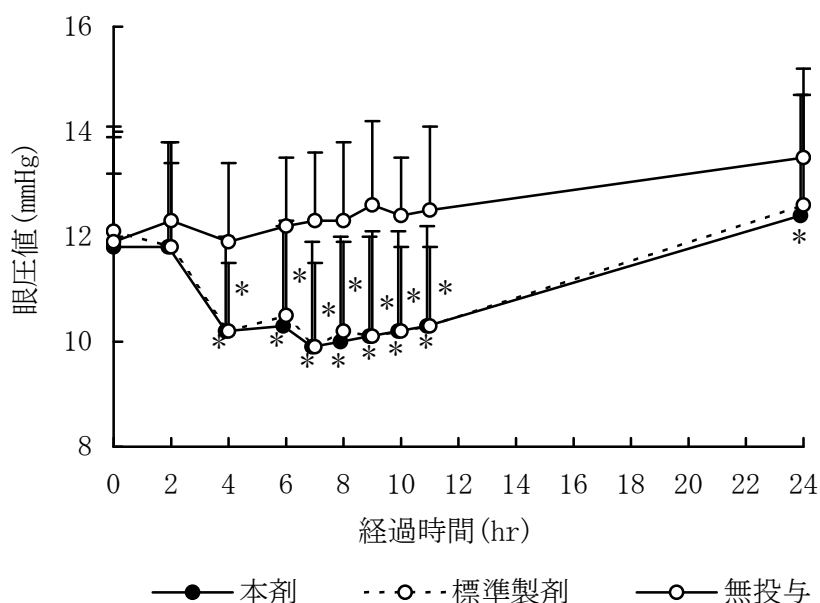
ラタノプロストは選択的FP受容体アゴニストであり、眼圧下降作用は、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの流出を促進することによりもたらされると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

生物学的同等性試験^{4), 5)}

ラタノプロスト点眼液0.005%「TS」(以下、本剤)と標準製剤の生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性志願者を対象とし、本剤投与群、標準製剤投与群および無投与群の3群(1群5例)における3×3クロスオーバー試験を実施した。健康成人男性に本剤または標準製剤を両眼に1滴ずつ点眼し、10時点における眼圧値を経時的に測定した。解析対象症例は休薬期間中に下痢、頭痛、咽頭痛等が発現した1例を除く14例であった。無投与群の眼圧値と比較して本剤投与群では8時点、標準製剤投与群では7時点で有意差が認められたが、製剤間ではいずれの時点においても有意差は認められなかった。得られた眼圧下降-時間曲線下面積および最大眼圧差について統計解析を行った結果、平均値の差の90%信頼区間は-0.20~0.20の範囲内にあることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

眼圧推移



対応のある2標本t検定
* : p<0.05、対無投与群
平均値±標準偏差、n=14

眼圧下降-時間曲線下面積及び最大眼圧差

	眼圧下降-時間曲線下面積 (mmHg・hr)	最大眼圧差 (mmHg)
本 剤	39.3±26.8	3.4±1.0
標準製剤	37.3±28.5	3.5±1.2

平均値±標準偏差、n=14

眼圧値ならびに眼圧下降-時間曲線下面積、最大眼圧差のパラメータは、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。

眼圧下降-時間曲線下面積及び最大眼圧差の90%信頼区間

	平均値の差の90%信頼区間
眼圧下降-時間曲線下面積	-0.12~0.17
最大眼圧差	-0.14~0.09

【安全性】

被験者 15 例中、15 例 43 件の有害事象が認められた。その内訳は、結膜充血 (15 例 29 件)、頭痛 (3 例 4 件)、咽頭痛 (2 例 2 件)、全身倦怠感、両腕のしびれ、総ビリルビン上昇、下痢、白血球増加、好中球増多、リンパ球減少、霧視 (以上、各 1 例 1 件) で、頭痛、下痢 (各 1 件、同一例) の中等度以外はすべて軽度であった。また、いずれの事象も追跡調査により回復が確認された。その他の被験者においても、治験薬投与後の臨床検査で基準値範囲からの逸脱が散見されたが、いずれも臨床的に問題はないと判断された。

V II. 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) コンパートメントモデル 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

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. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

V Ⅲ. 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)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>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</p> </div>
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. 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	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。]</p> <p>(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）。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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]</p> </div>
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>重要な基本的注意</p> <p>(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]</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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注意すること。</p> </div>

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

[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
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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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

分類	頻度	頻度不明
	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	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

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

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、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用している場合は、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 ($2\mu\text{g}/\text{kg}$) 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

なし

I X. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	<p>(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)</p> <p>(2) 副次的薬理試験 該当資料なし</p> <p>(3) 安全性薬理試験 該当資料なし</p> <p>(4) その他の薬理試験 該当資料なし</p>
2. 毒性試験	<p>(1) 単回投与毒性試験 該当資料なし</p> <p>(2) 反復投与毒性試験 該当資料なし</p> <p>(3) 生殖発生毒性試験 該当資料なし</p> <p>(4) その他の特殊毒性 眼粘膜刺激性試験⁶⁾ ウサギ (6羽) を用いた短期頻回点眼試験 (2時間間隔で1日4回、1回0.1mL、7日間点眼) において、生理食塩液を対照とし、本剤と標準製剤とを比較した。本剤は、標準製剤と同様に軽度の結膜発赤が認められたが、眼刺激度の評価区分ではいずれもほとんど刺激性なしに分類される範囲の軽度な刺激で、連続投与による累積刺激性はないものと推察された。</p>

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：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) 薬局での取り扱いについて 該当しない (2) 薬剤交付時の注意（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-14」参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	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：ポリプロピレン
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：ビマトプロスト、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、チモロールマレイン酸塩、カルテオロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩、レボブノロール塩酸塩、ニブラジロール など
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	承認年月日：2010年1月15日 承認番号：22200AMX00090000
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、投与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 番号 (9桁)	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% 「TS」	119824902	1319739Q1088	621982402

17. 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。

X I . 文 献

<p>1. 引用文献</p> <p>2. その他の参考文献</p>	<p>1) テイカ製薬（株）社内資料：安定性試験＜加速試験＞</p> <p>2) テイカ製薬（株）社内資料：安定性試験＜長期保存試験＞</p> <p>3) テイカ製薬（株）社内資料：光安定性試験</p> <p>4) 竹内 譲 他：新薬と臨床 59(4)：686, 2010</p> <p>5) テイカ製薬（株）社内資料：生物学的同等性試験</p> <p>6) テイカ製薬（株）社内資料：眼刺激性試験</p>
-----------------------------------	---

X II . 参 考 資 料

<p>1. 主な外国での発売状況</p> <p>2. 海外における臨床支援情報</p>	<p>該当しない</p> <p>該当資料なし</p>
---	----------------------------

X III . 備 考

<p>その他の関連資料</p>	
-----------------	--

