

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

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

ラタノプロスト 点眼液 0.005%「TOA」
Latanoprost Ophthalmic Solution 0.005%「TOA」

剤形	水性点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注)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 50μg 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・販売開始年月日	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 販売開始年月日:2010年5月28日
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:03-6264-4086 医療関係者向けホームページ https://www.nittomedic.co.jp/info/

本IFは2023年7月改訂の電子添文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。

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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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

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

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_{2α} 誘導体として、眼圧下降作用を示す緑内障・高眼圧症治療薬である。

本剤は後発医薬品として、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2010年1月に製造販売承認を取得し、2010年5月に発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は1日1回の緑内障・高眼圧症治療剤である。

(2) ヒトを対象とした生物学的同等性試験を実施し、キサラタン点眼液 0.005%と同等であることが確認されている。

(3) ラタノプロスト点眼液の重大な副作用として、虹彩色素沈着が報告されている(14頁参照)。

3. 製品の製剤学的特性

(1) 貯法は遮光、室温保存である。

(2) 5分の2回転程度で開閉できる点眼容器である。

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)

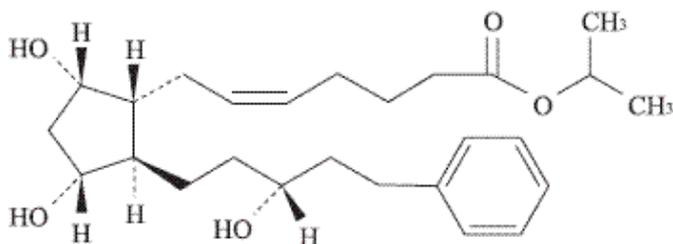
(2) 洋名(命名法)

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: C₂₆H₄₀O₅

分子量: 432.59

5. 化学名(命名法)又は本質

(+)-Isopropyl(Z)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(3*R*)-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

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～微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
N,N-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、定量法

確認試験法: 赤外吸収スペクトル測定法(ATR 法)

定量法: 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明、無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:6.5～6.9

浸透圧比:0.9～1.0

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量および添加剤

販売名	ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」
有効成分	1mL 中 ラタノプロスト 50 μ g
添加剤	ベンザルコニウム塩化物、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、ポリソルベート 80、エデト酸ナトリウム水和物、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

該当資料なし

6. 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⁾。

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存	25°C, 60%RH	36 箇月	ポリエチレン容器 紙箱包装	変化なし ^{※1}	
加速	40°C, 75%RH	6 箇月	ポリエチレン容器 紙箱包装	変化なし ^{※1}	
苛酷	熱	50°C	2 箇月	ポリエチレン容器 紙箱包装	変化なし ^{※2}
	光	25°C, 60%RH, 3000lx	120 万 lx・hr	ポリエチレン容器 (無包装)	変化なし ^{※3}
	温度	40°C75%RH⇔5°C	3 サイクル ^{※4}	ポリエチレン容器 紙箱包装	変化なし ^{※5}
		25°C60%RH⇔-20°C	3 サイクル ^{※4}	ポリエチレン容器 紙箱包装	変化なし ^{※5}

※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

※2 試験項目:性状、浸透圧比、pH、純度試験、定量

※3 試験項目:性状、浸透圧比、pH、定量法

※4 1 サイクル:各 1 週間

※5 試験項目:性状

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(物理化学的変化)

【試験方法】

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%、インタール点眼液 2%、ブロナック点眼液 0.1%

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

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²⁾。

【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 15%、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。

IV. 製剤に関する項目

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)

*:配合製品の本来の色により着色したもの。

配合相手製品の製品名は、2010年4月時点の各製品添付文書によるものであり、変更に留意すること。

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、2.5mL×10本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

11. 別途提供される資材類

投薬袋

「X. 5. 患者向け資材」を参照すること。

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
設定されていない
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

該当資料なし

- (2) 臨床薬理試験

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」を参照すること。

- (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

国内第Ⅲ相試験

全国 35 施設で実施された二重盲検比較試験において、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する改善率は、87.5% (70/80)であった³⁾。

- 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

プロスタグランジン F_{2α} およびその誘導體

注意：関連のある化合物の効能・効果は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラタノプロストの眼圧下降作用は、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⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. ぶどう膜強膜流出促進作用

- ・サルにラタノプロスト点眼液後の房水動態を検討したところ、ぶどう膜強膜流出量は有意に増大した⁵⁾。
- ・健康成人男子にラタノプロスト点眼液 0.005%を単回点眼後、フルオロフォトメ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⁴⁾。

2. 眼圧下降作用

- ・健康成人男子又は原発開放隅角緑内障・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^{6)~10)}。

3. 生物学的同等性試験

ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」とキサラタン点眼液 0.005%を、健康成人男子を対象に、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 滴、両眼の結膜嚢内に単回点眼して眼圧を測定し、得られたパラメータ(点眼前後における最大眼圧差、眼圧変化値－時間曲線下面積)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹¹⁾。

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	ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」 (両眼)1 滴/片眼	第 I 期の 投与後 7 日間	無投与	ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」 (両眼)1 滴/片眼
B	10 名		キサラタン点眼液 0.005% (両眼)1 滴/片眼			キサラタン点眼液 0.005% (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差(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」はキサラタン点眼液 0.005%と生物学的に同等であると判断された。

VI. 薬効薬理に関する項目

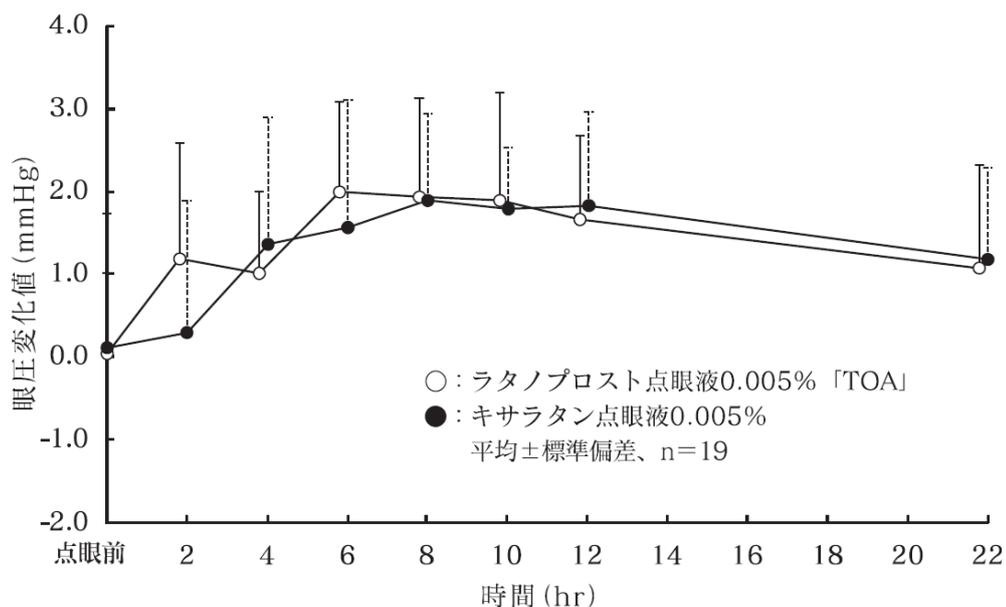
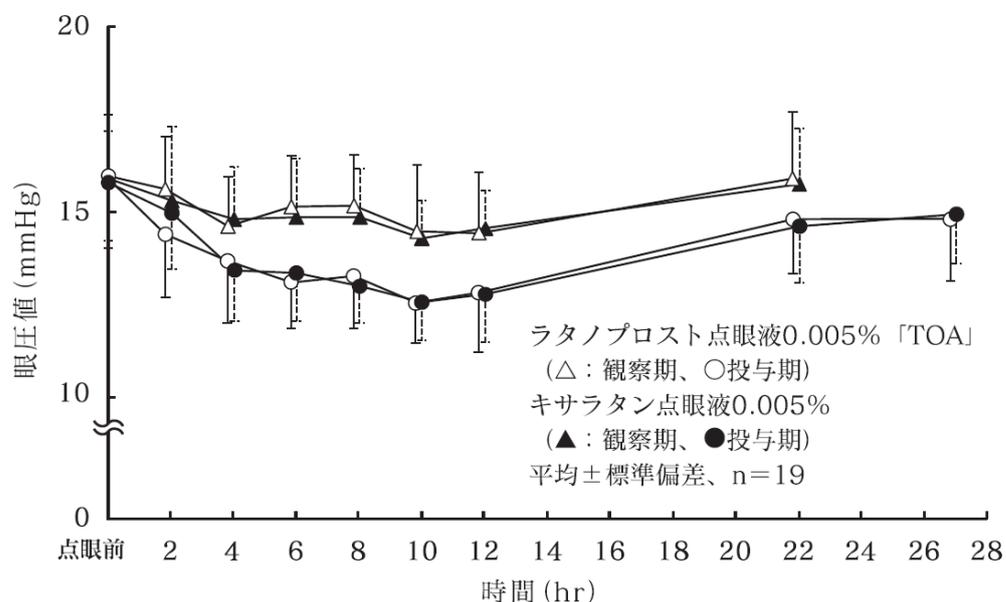


図1 眼圧変化値の時間的推移

表2 最大眼圧差(ΔP_{max})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
キサラタン点眼液 0.005%	4.61±1.67	32.78±15.02

(平均値±標準偏差、n=19)



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

(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

健康成人(外国人)に 0.005%³H-ラタノプロスト点眼液 30 μ L を両眼に点眼後、活性代謝物であるラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度を測定したとき、点眼 5 分後に 53pg/mL で最高に達し、半減期 17 分で消失した¹²⁾。

(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

4. 吸収

該当資料なし

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

<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

1. 房水中濃度

白内障手術を受ける患者(外国人)に 0.005%ラタノプロスト点眼液 30 μ L を片眼に点眼したとき、ラ

VII. 薬物動態に関する項目

タノプロスト遊離酸の房水中濃度は、点眼約 2.5 時間後に最高濃度 32.6ng/mL に達し、24 時間後には 0.2ng/mL に低下した¹²⁾。

2. 眼組織移行

雌雄カニクイザルに 0.0183%³H-ラタノプロスト点眼液 26 μ L を単回点眼したとき、眼組織内放射能濃度は常に角膜で最も高く、結膜及び前部強膜においても高濃度で検出された。角膜では、実質層よりも上皮組織で高濃度の放射能が認められた。次いで、虹彩、前房及び毛様体の順に高濃度の放射能が検出され、後房、硝子体及び網膜では検出されなかった。角膜における放射能は点眼後の最初の測定時点(0.5 時間)で最高に達し、半減期 4 時間で消失した¹³⁾。

(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

健康成人(外国人)に 0.005%³H-ラタノプロスト点眼液 30 μ L を両眼に点眼後、放射能の大部分が尿中に排泄され(88%)、残りは糞中に排泄された。尿中には投与後 24 時間以内に、糞中には投与後 2 日から 3 日に主に排泄された¹²⁾。

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

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

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)

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注意とその理由

設定されていない

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 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。[11.1.1 参照]

8.2 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。

8.3 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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。[15.2 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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、臨床用量の約80倍量(5.0µg/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ている。

(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)で乳汁中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内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

(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
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 ^{14),15)} 。	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(2.37%^{注)})

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。[8.1 参照]

(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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

眼	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、咽頭違和感、嘔気、めまい、胸痛	喘息、筋肉痛、関節痛、発疹

注) 使用成績調査を含む

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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た場合には、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分間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は、点眼前にレンズを外し、15分以上経過後に再装着すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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) 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(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。[9.1.2 参照]

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」を参照すること。

(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

<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(5.0μg/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、胎児体重減少が認められた。

(6) 局所刺激性試験

眼刺激性試験(ウサギ)

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 50μL)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。

(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

1. 規制区分

製 剤:ラタノプロスト点眼液 0.005% 処方箋医薬品^{注)}

注) 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

2. 有効期間

有効期間:3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

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. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:有

くすりのしおり:有

その他の患者向け資材:ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」を使用されている方へ

6. 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、カルテオロール塩酸塩、ニプラジロール等

7. 国際誕生年月日

1996年6月5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

販売名	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
ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」	2010年1月15日	22200AMX00067000	2010年5月28日	2010年5月28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、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。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」	1319739Q1010	1319739Q1070	119905501	621990501

14. 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) 社内資料:ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」の安定性試験
- 2) 社内資料:ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」の配合変化試験
- 3) 三嶋弘ほか:眼科臨床医報. 1996;90(5):607-615
- 4) 高松倫也ほか:新薬と臨床. 1996;45(1):76-82
- 5) 野村俊治ほか:日本薬理学雑誌. 2000;115:280-286
- 6) 三嶋弘ほか:基礎と臨床. 1995;29(16):4271-4285
- 7) 三嶋弘ほか:眼科臨床医報. 1996;90(4):465-469
- 8) 三嶋弘ほか:基礎と臨床. 1995;29(16):4071-4084
- 9) 三嶋弘ほか:基礎と臨床. 1995;29(16):4085-4099
- 10) 三嶋弘ほか:眼科臨床医報. 1996;90(3):312-316
- 11) 社内資料:ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」の生物学的同等性試験
- 12) Sjöquist B, et al.:Surv Ophthalmol. 2002;47:S6-S12
- 13) Sjöquist B, et al.:Arzneimittelforschung. 1999;49:240-249
- 14) Stewart WC, et al.:Am J Ophthalmol. 2001;131(3):339-344
- 15) Herndon LW, et al.:Arch Ophthalmol. 2002;120(6):847-84

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

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. 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

本項の情報に関する注意:本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

