

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
●処方箋医薬品

ラタノプロスト点眼液**0.005%**「三和」
LATANOPROST Ophthalmic Solutions 0.005%
(ラタノプロスト点眼液) “SANWA”

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 を含有
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：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 医療関係者向けホームページ http://med.skk-net.com/

本 IF は 2017 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。

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 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か審査・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。

目 次

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

VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	13
4. 分布	13
5. 代謝	13
6. 排泄	13
7. トランスポーターに関する情報	14
8. 透析等による除去率	14
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	15
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	16
8. 副作用	16
9. 高齢者への投与	17
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	17
11. 小児等への投与	17
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
13. 過量投与	17
14. 適用上の注意	17
15. その他の注意	18
16. その他	18
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	19
2. 毒性試験	19
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	20
2. 有効期間又は使用期限	20
3. 貯法・保存条件	20
4. 薬剤取扱い上の注意点	20
5. 承認条件等	20
6. 包装	20
7. 容器の材質	20
8. 同一成分・同効薬	21
9. 国際誕生年月日	21
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
11. 薬価基準収載年月日	21
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	21

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	21
14. 再審査期間	21
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
16. 各種コード	21
17. 保険給付上の注意	21
X I. 文献	
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	23
2. 海外における臨床支援情報	23
X III. 備考	
その他の関連資料	24

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラタノプロストは $\text{PGF}_{2\alpha}$ 誘導体であり、眼圧下降薬である縮瞳薬、 β 遮断薬、アドレナリン作動薬や炭酸脱水酵素阻害薬とは異なる機序により眼圧下降作用を示す¹⁾。

ラタノプロスト点眼液 0.005%「三和」は、株式会社三和化学研究所が室温保存を可能とし、かつ眼刺激を抑えた点眼液を目指し後発医薬品として開発した。平成 17 年 3 月 31 日付薬食発第 0331015 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、苛酷試験、長期保存試験、薬力学的試験による生物学的同等性試験を実施し、2010 年 1 月 15 日に製造販売承認を取得し、2010 年 5 月 28 日より販売開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) プロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ 誘導体であるラタノプロストの後発医薬品の点眼剤である。
- (2) 1 回 1 滴、1 日 1 回の点眼で、眼圧をコントロールする。
- (3) 室温保存可能な製剤である。
- (4) 眼刺激性に配慮した製剤である。（「IV. 15. 刺激性」の項参照）
- (5) 重大な副作用として虹彩色素沈着があらわれることがある。（「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

II. 名称に関する項目

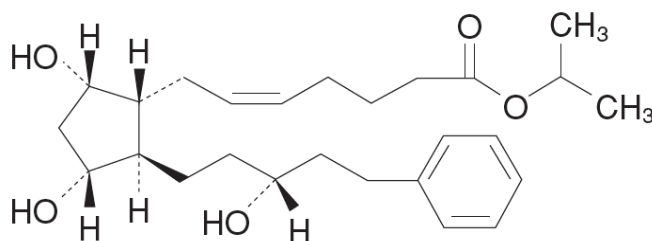
1. 販売名

- (1) 和名：ラタノプロスト点眼液 0.005% 「三和」
- (2) 洋名：LATANOPROST Ophthalmic Solutions 0.005% “SANWA”
- (3) 名称の由来：有効成分名に基づき命名

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 プロスタグランジン製剤

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）

(+)-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

特になし

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

(2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
アセトニトリル	1mL 未満	極めて溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド	1mL 未満	極めて溶けやすい
エタノール(99.5)	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
水	1000mL 以上	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

比旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +32 \sim +38^\circ$ (脱残留溶媒及び脱水物換算、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測定法

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

1) 区別: 点眼剤

2) 性状: 無色澄明の無菌水性点眼液

(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

無菌製剤

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 を含有する。

(2) 添加物

塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、ポリソルベート 80、エデト酸ナトリウム水和物、濃ベンザルコニウム塩化物液 50、pH 調整剤を含有する。

(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

(1) 加速試験²⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	40±1℃、 75±5%RH	6 ヶ月	ポリエチレン 製容器・紙箱	純度試験において遊離酸の増加が認められたが、規格の範囲内であった。その他の項目については6 ヶ月後まで規格の範囲内であり、変化はなかった。

測定項目：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、定量

(2) 苛酷試験³⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
苛酷試験	50±1℃	2 ヶ月	ポリエチレン 製容器・紙箱	純度試験において遊離酸の増加が認められたが、規格の範囲内であった。また、浸透圧比及び含量の増加が認められたが、水分の蒸散が原因と考えられた。その他の項目について変化はなかった。

測定項目：性状、浸透圧比、pH、純度試験、定量

(3) 長期保存試験⁴⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	25±1℃、 60±5%RH	3 年	ポリエチレン 製容器・紙箱	純度試験において遊離酸の増加、定量において含量の増加が認められたが、それぞれ規格の範囲内であった。その他の項目について変化はなかった。

測定項目：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、定量

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度60%、3年間）の結果、ラタノプロスト点眼液0.005%「三和」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。

(4) 開封後の安定性試験⁵⁾

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
開封後の 安定性試験	30℃、75%RH 開封後毎日 1 滴を滴下、 暗所	6 週	—	変化なし

測定項目：性状、含量

本試験の結果は、使用方法、保存方法等の条件によって異なる可能性がある。

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）⁶⁾

ラタノプロスト点眼液 0.005%「三和」と他の点眼液を併用した場合、結晶の析出、pH、浸透圧比の変化、有効成分の分解など、安全性、有効性に影響を及ぼす懸念がある。そこで、併用または配合の可能性が高いと予想される点眼薬を選択し、配合変化試験を実施した。

試験製剤：ラタノプロスト点眼液 0.005%「三和」

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%、ブロナック点眼液 0.1%、ピバレフリン点眼液 0.1%、サンピロ点眼液 2%、ミドリ M 点眼液 0.4%、サンコバ点眼液 0.02%、タリビッド点眼液 0.3%

測定項目：外観、pH、浸透圧比、含量（混合直後に対する残存率）

保存条件：室温保存

保存期間：混合直後、30 分後、1 時間後、24 時間後

試験方法：試験製剤及び対象製剤を 1:1 の割合で配合し、各測定ポイントにてサンプリングした後、試験を行った。試験製剤と生理食塩水を 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た。

配合点眼剤	会社名	結果
チモプトール点眼液 0.5%	参天製薬	変化なし
チモプトール XE 点眼液 0.5%	参天製薬	外観においてゲル化
ミケラン点眼液 2%	大塚製薬	変化なし
トルソプト点眼液 1%	参天製薬	
*エイゾプト懸濁性点眼液 1%	ノバルティスファーマ	
**クラビット点眼液 0.5%	参天製薬	
パタノール点眼液 0.1%	ノバルティスファーマ	
インターール点眼液 2%	サノフィ	
**ブロナック点眼液 0.1%	千寿製薬	
ピバレフリン点眼液 0.1%	参天製薬	
サンピロ点眼液 2%	参天製薬	
ミドリ M 点眼液 0.4%	参天製薬	
**サンコバ点眼液 0.02%	参天製薬	
**タリビッド点眼液 0.3%	参天製薬	

*：配合製品由来で白濁したもの

**：配合製品の本来の色により着色したもの

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

検出器：紫外吸光光度計

カラム：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

カラム：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填

12. 力価

該当資料なし

13. 混入する可能性のある夾雑物

15-(S)-ラタノプロスト、5,6-トランス-ラタノプロスト、ラタノプロスト遊離酸

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性⁷⁾

日本白色種雌性ウサギの左眼にラタノプロスト点眼液 0.005%「三和」を、右眼に対照物質として生理食塩液を各々1回 50 μ L (1滴相当量) 頻回投与 (30分間隔で5回) し、眼累積刺激性について検討した。最終点眼1、24、48、72及び96時間後に点眼後の刺激性反応を評価した結果、本剤及び対照物質とも角膜、虹彩及び結膜において、いずれの観察時においても刺激性反応は見られず、急性眼刺激指数の最大値は0.0であった。

注意：本剤の緑内障、高眼圧症に対して承認されている用法及び用量は1回1滴、1日1回点眼である。

16. その他

保存効力試験⁸⁾

ラタノプロスト点眼液 0.005%「三和」において、安定性試験開始時及び加速試験 (40 $^{\circ}$ C、75%RH) 6ヵ月時検体の保存効力を評価した。(第十五改正日本薬局方 参考情報 保存効力試験法に準じて実施)

判定基準：カテゴリーIA (注射剤及び無菌の非経口剤) の判定基準

製剤区分	微生物	判定基準	
		14日後	28日後
カテゴリーIA	細菌	接種菌数の0.1%以下	14日後のレベルと同等若しくはそれ以下
	真菌	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下	接種菌数と同レベル若しくはそれ以下

試験菌株：細菌 (*Staphylococcus aureus* NBRC 13276、*Escherichia coli* NBRC 3972、*Pseudomonas aeruginosa* NBRC 13275)、真菌 (*Candida albicans* NBRC 1594、*Aspergillus niger* NBRC 9455)

対 照：無接種菌液

保存条件：22.5℃のインキュベーター内に静置、遮光保存

評価時点：7、14 及び 28 日後

菌数の測定法：微生物限度試験法 1. (2) カンテン平板混釈法に準じ生菌数測定

全試験菌において、各測定日での生菌数及び残存率は両検体ともに試験開始後 7 日目より残存率が初発菌数の 0.1%未満となり、対照の無接種菌液検体では試験期間中、微生物は検出されなかった。以上の結果より、本剤の安定性試験開始時及び加速試験(40℃、75%RH)6 ヶ月時検体では全試験菌において保存効力を有すると判定した。

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。

<用法及び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）

該当しない

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} 及びその誘導体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁹⁾

ラタノプロストは房水流量を変化させず、房水流出増大によって、眼圧下降をもたらすことが指摘され、房水流出のうち線維柱帯経路からの流出よりもぶどう膜強膜路からの流出増大による影響が大きいことが示唆されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

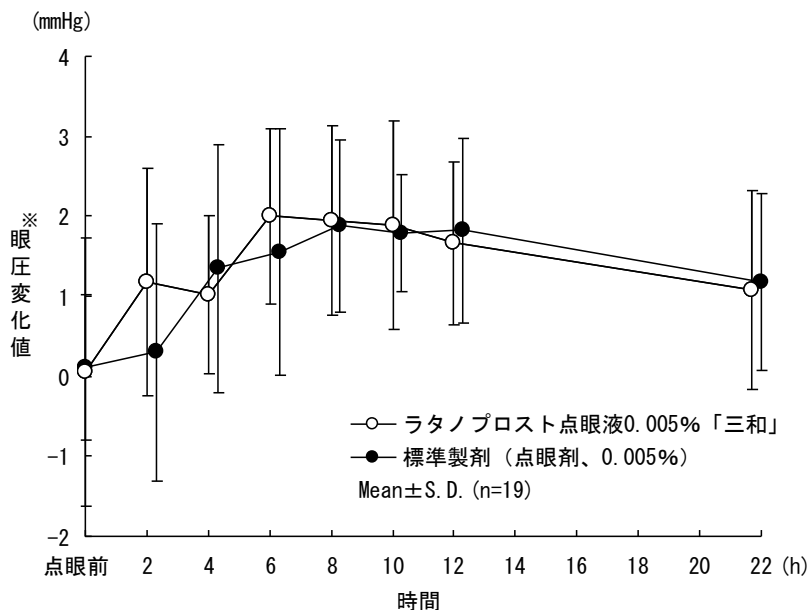
薬力学的試験による生物学的同等性試験¹⁰⁾

平成9年12月22日付医薬審第487号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」、平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に基づき実施した。

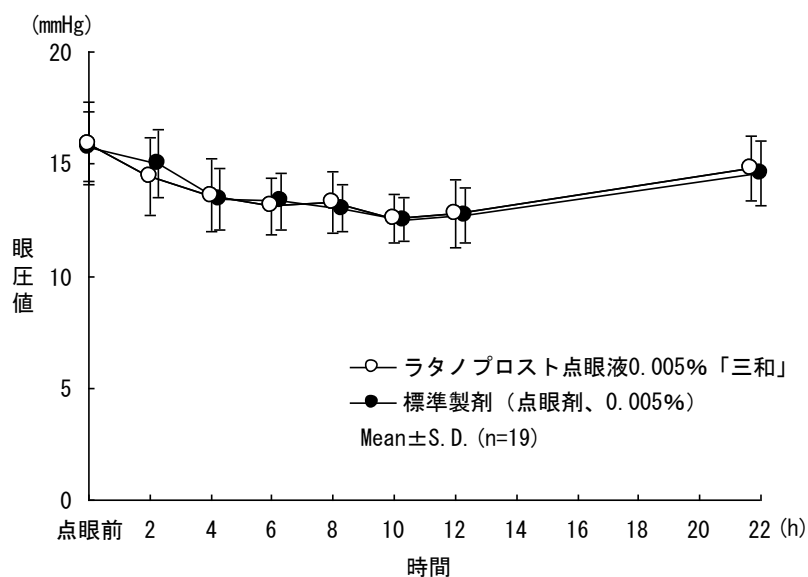
ラタノプロスト点眼液0.005%「三和」と標準製剤それぞれ片眼あたり1滴を19名の健康成人男子にクロスオーバー法により両眼の結膜嚢内に点眼し、眼圧値を測定した。得られたパラメータ（点眼前後における最大眼圧差、眼圧変化値－時間曲線下面積）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、最大眼圧差及び眼圧変化値－時間曲線下面積の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.929)～log(1.203)及びlog(0.841)～log(1.233)であり、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であることから、両剤の生物学的同等性が確認された。

	最大眼圧差 (mmHg)	眼圧変化値－時間曲線下面積 (mmHg・h)
ラタノプロスト点眼液0.005%「三和」	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

(Mean±S. D., 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

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(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

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>

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）

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. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (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（「VIII. 15. 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〔「VIII. 10. 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。〔「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」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、痒痒感、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 ^{11,12)} 。	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

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。〔「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照〕

(3) その他の副作用

		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、痒痒感、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、痒痒感、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（ $5.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）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着すること。

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、網膜剝離、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

該当資料なし

(4) 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%「三和」

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：ラタノプロスト 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（外装及びラベルに表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取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）

- 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。
- 5) 開封後 4 週間経過した場合は、残液を使用しないこと。
- 6) 患者向医薬品ガイド：有り
- 7) 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

2.5mL×5 本

7. 容器の材質

キャップ：ポリエチレン

点眼容器：ポリエチレン

中 栓：ポリエチレン

ラ ベ ル：ポリエチレンテレフタレート

携帯用袋：ポリエチレン

個 装 箱：紙

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：イソプロピル ウノプロストン、トラボプロスト、タフルプロスト等

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：22200AMX00076000

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、投薬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 (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% 「三和」	119890401	1319739Q1169	621989001

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

1. 引用文献

- 1) 鈴木雅信 他：あたらしい眼科 15：475, 1998 J522385
- 2) (株) 三和化学研究所 社内資料 (加速試験)
- 3) (株) 三和化学研究所 社内資料 (苛酷試験)
- 4) (株) 三和化学研究所 社内資料 (長期保存試験)
- 5) (株) 三和化学研究所 社内資料 (開封後の安定性試験)
- 6) (株) 三和化学研究所 社内資料 (配合変化試験)
- 7) (株) 三和化学研究所 社内資料 (眼刺激性試験)
- 8) (株) 三和化学研究所 社内資料 (保存効力試験)
- 9) 佐伯忠賜朗 他：あたらしい眼科 25：755, 2008 J522381
- 1 0) (株) 三和化学研究所 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 1 1) Stewart WC ,et al : Am J Ophthalmol 131(3) : 339, 2001 J522508
- 1 2) Herndon LW ,et al : Arch Ophthalmol 120(6) : 847, 2002 J522509
- 1 3) Therapeutic Goods Administration, Prescribing medicines in pregnancy database
<<http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2017/11/06 アクセス)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) ラタノプロスト製剤としては、各国で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）¹³⁾

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

<使用上の注意> 「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。〕

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (2017 年 11 月現在)

参考：分類の概要

<オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy>

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

〔妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。〕

動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠は得られている。しかし、このことがヒトに関してもつ意義ははっきりしていない。〕

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし