

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 $F_{2\alpha}$ 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%「コーワ」

LATANOPROST Ophthalmic Solution
0.005% 「KOWA」

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意—医師等の処方せん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: 興和株式会社 販売元: 興和テバ株式会社 販売提携: 興和創薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	興和テバ株式会社 医薬情報センター フリーコール : 0800-919-0189 FAX : 03-5299-9119 受付時間 : 9:00~17:00(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.teva-kowa.co.jp/

本 IF は 2011 年 1 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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、IF と略す）の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF 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 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、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。

[IF 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。
- ②IF 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「IF 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。

[IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF 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（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 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、PDF 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 IT 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 IF 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、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薬剤師等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、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、IF 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

IF 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。IF 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、IF 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	1	VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	10
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	13
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	13
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排泄	14
7. CAS 登録番号	2	7. 透析等による除去率	14
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
3. 有効成分の確認試験法	3	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. 有効成分の定量法	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
IV. 製剤に関する項目	4	5. 慎重投与内容とその理由	15
1. 剤形	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
2. 製剤の組成	4	7. 相互作用	16
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	4	8. 副作用	16
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	9. 高齢者への投与	16
5. 製剤の各種条件下における安定性	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17
6. 溶解後の安定性	5	11. 小児等への投与	17
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
8. 溶出性	7	13. 過量投与	17
9. 生物学的試験法	7	14. 適用上の注意	17
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	15. その他の注意	17
11. 製剤中の有効成分の定量法	8	16. その他	17
12. 力価	8	IX. 非臨床試験に関する項目	18
13. 混入する可能性のある夾雑物	8	1. 薬理試験	18
14. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	2. 毒性試験	18
15. 刺激性	8	X. 管理的事項に関する項目	20
16. その他	8	1. 規制区分	20
V. 治療に関する項目	9	2. 有効期間又は使用期限	20
1. 効能又は効果	9		
2. 用法及び用量	9		
3. 臨床成績	9		

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	20
9. 国際誕生年月日	20
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
11. 薬価基準収載年月日	20
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	20
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
XI. 文献	22
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22
XII. 参考資料	23
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
XIII. 備考	24
その他の関連資料	24

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラタノプロスト点眼液は、本邦において 1999 年にプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体緑内障・高眼圧症治療剤として発売され、緑内障、高眼圧症に対して使用されている。本剤はラタノプロストを主成分とし、2010 年 1 月に後発医薬品として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は緑内障・高眼圧症治療剤であるラタノプロスト点眼液の後発医薬品である。
- (2) 本剤は遮光・室温保存で 3 年間安定な製剤である。
- (3) 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。

※禁忌を含む使用上の注意の詳細は「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」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% 「コーワ」

(2) 洋名

LATANOPROST Ophthalmic Solution 0.005% 「KOWA」

(3) 名称の由来

有効成分の一般名より命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ラタノプロスト（JAN）

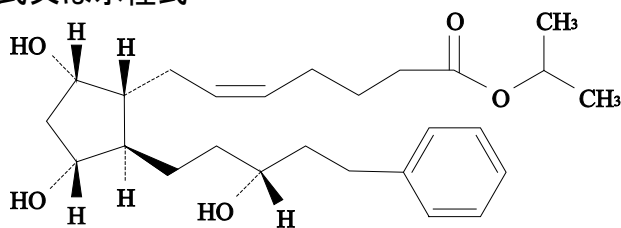
(2) 洋名（命名法）

Latanoprost（JAN, INN）

(3) ステム

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

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

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～微黄色の粘稠性のある液である。

(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。

(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（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）

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（液膜法）

4. 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用シリカゲルを充填

移動相：ヘキサン/エタノール(99.5)混液

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、規格及び性状

剤形：点眼剤

規格：1mL 中 ラタノプロスト 50 μ g

性状：無色澄明・無菌水性点眼剤

(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

浸透圧比：1.0～1.1

pH：6.4～6.8

(6) 無菌の有無

本剤は無菌である。

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

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

(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

保存条件		保存期間	保存形態	結果
加速試験 ¹⁾	40℃ 75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン製容器 + 紙箱	全ての測定項目において規格 に適合した。
長期保存 試験 ²⁾	25℃ 60%RH	36 ヶ月	ポリエチレン製容器 + 紙箱	全ての測定項目において規格 に適合した。
苛酷 試験	* 温度	4 週	ガラスアンプル	全ての測定項目において規格 に適合した。
			ポリエチレン製容器 + アルミ包装	全ての測定項目において規格 に適合した。

測定項目

加速試験：性状、確認試験、pH、浸透圧比、純度試験、無菌試験**、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、含量

長期保存試験：性状、確認試験***、pH、浸透圧比、純度試験、無菌試験***、不溶性異物、
不溶性微粒子、含量

苛酷試験：性状、pH、浸透圧比、純度試験、含量

*承認申請資料 **：試験開始時及び6ヵ月目実施

***：試験開始時、12ヵ月目、24ヵ月目及び36ヵ月目実施

参考情報

ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」の貯法は遮光、室温保存、使用期限は3年であることに留意ください。

光安定性³⁾

保存条件	保存形態	結果
25℃、白色蛍光ランプ (2500 lx) 120 万 lx・hr	ポリエチレン製容器 (シュリンクラベルあり)	全ての測定項目において規格に適合した。
	ポリエチレン製容器 (シュリンクラベルなし)	全ての測定項目において規格に適合した。
	ポリエチレン製容器 (シュリンクラベルあり、ただしキャップ部分のみラベルをはがす) + 携帯袋	全ての測定項目において規格に適合した。
	ポリエチレン製容器 (シュリンクラベルなし) + 携帯袋	全ての測定項目において規格に適合した。

測定項目：性状、pH、浸透圧比、純度試験、不溶性異物検査、含量

開封後の安定性⁴⁾

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30℃、75%RH、暗所、 開封後休日を除き1日 1滴ずつ滴下	6 週	ポリエチレン製容器	全ての測定項目において規格に適合した。

測定項目：性状、pH、浸透圧比、純度試験、無菌試験*、不溶性異物検査、含量

*：試験開始時及び6週目実施

※「使用期限」、「貯法・保存条件」については「X. 管理的事項に関する項目」を参照すること。

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）⁵⁾

■方法

試験方法

ガラス試験管に配合薬剤とラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」を容量比 1 : 1 で配合し測定した。

試料

ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」及び配合薬剤（26 薬剤）

（配合薬剤名は 2011 年 2 月現在の名称）

保存条件

室温、遮光

保存期間

24 時間

測定項目

性状、pH、ラタノプロスト含量 (%)

■結果

ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」の配合前の測定結果

分類	薬剤	配合前	
		性状 pH	ラタノプロスト 含量 (%)
PGF _{2α} 誘導体	ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」	無色澄明 6.7	102.2

配合変化試験結果

ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」は、オゼックス点眼液 0.3%と配合した際、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。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。

分類		配合薬剤	性状 pH	配合直後	1 時間後	24 時間後	
				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%	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%	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	チモブートル点眼液 0.5%	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)
		チモブートル XE 点眼液 0.5%	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%	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%	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%	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%	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	ハイバジールコーワ点眼液 0.25%	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)
		ニプラノール点眼液 0.25%	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%	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	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)

IV. 製剤に関する項目

分類		配合薬剤	性状 pH	配合直後	1 時間後	24 時間後	
				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	炭酸脱水 酵素阻害剤	トルソプト点眼液 1%	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%	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)
NSAIDs		ニフラン点眼液 0.1%	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		フルメロン点眼液 0.1%	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%	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%	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%	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%	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%	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%	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)
		ゼベリン点眼液 0.1%	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%	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%	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%	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)

残存率(%) : 24 時間後におけるラタノプロストの含量/配合前のラタノプロスト含量×100

(社内実施試験 2010 年 3 月)

本配合変化試験は、一定の条件下において実施されています。条件により異なる結果が現れることにご留意ください。

ラタノプロスト点眼液0.005%「コーワ」の適用上の注意（一部抜粋）

薬剤交付時

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。

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
検出器：紫外吸光光度計
カラム：オクタデシルシリル化シリカゲルを充填
移動相：1-オクタンスルホン酸 Na/アセトニトリル/水/リン酸混液

12. 力価

該当しない

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-トランス-ラタノプロスト
ラタノプロスト遊離酸

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

「IX-2. (4) その他の特殊毒性 眼刺激性試験」参照

16. その他

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ので、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（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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 $F_{2\alpha}$ 及びその誘導体

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 $F_{2\alpha}$ 誘導体であり、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜経路からの流出を促進することにより眼圧を低下させ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⁶⁾

■方法

対象

健康成人男子 15 例

試験方法

ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」(試験製剤) と標準製剤を両眼に 1 滴ずつ投与し、無投与を含む 3 群について眼圧値等を測定 (3×3 クロスオーバー法)

試験デザイン

群	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期	休薬期間	第Ⅲ期
A	5	無投与	7 日間	標準製剤	7 日間	試験製剤
B	5	試験製剤		無投与		標準製剤
C	5	標準製剤		試験製剤		無投与

測定時点：投与 1 時間前、投与後 2、4、6、7、8、9、10、11 及び 24 時間 (合計 10 時点)

評価方法

【同等性】

試験製剤投与群と標準製剤投与群の薬力学的パラメータ (眼圧下降一時間曲線下面積 [∫AUC] 及び最大眼圧差 [∫Pmax]) について「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準*を満たす時、試験製剤と標準製剤は同等と判断

*平成 9 年 12 月 22 日医薬審発第 487 号 (平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 786 号及び平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号にて一部改正)「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」の基準

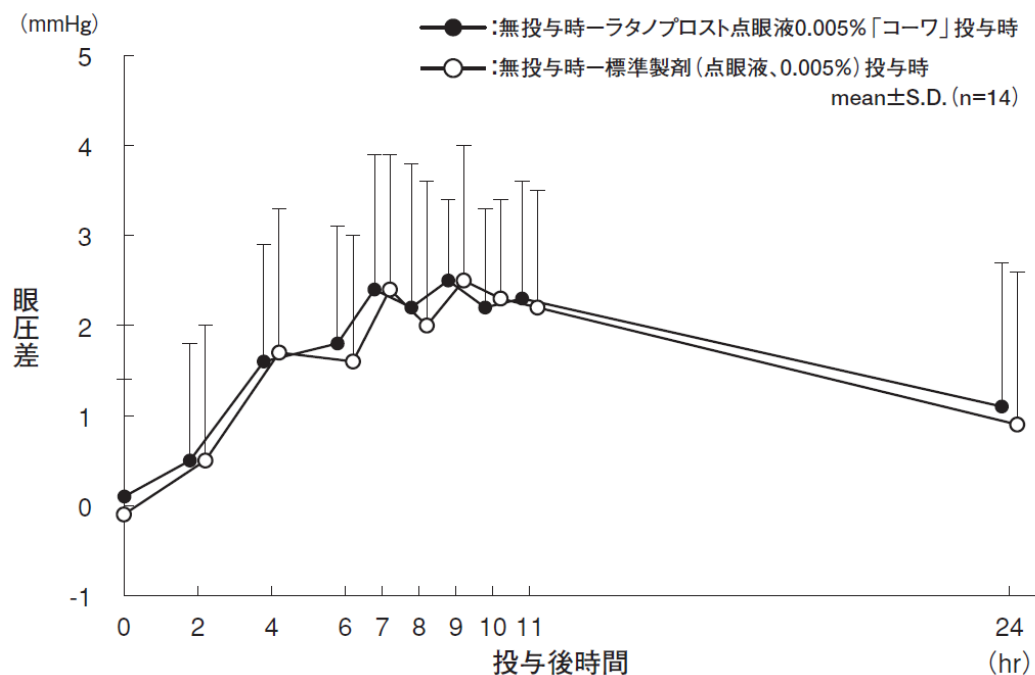
【安全性】自覚症状及び他覚所見、生理学的検査、心機能検査及び臨床検査について有害事象と投与薬剤との関連性を判定し、安全性を評価

■結果

【同等性】

解析対象症例は、下痢、頭痛、咽頭痛等の発現 (投与薬剤との因果関係なし) により中止した 1 症例を除く 14 症例とした。

眼圧差の時間的推移



各測定時点における眼圧差（無投与時の眼圧－各製剤投与時の眼圧）より、眼圧下降－時間曲線下面積〔 Δ AUC〕及び最大眼圧差〔 Δ Pmax〕の各パラメータを算出し評価した結果、平均値^{注1)}の差の90%信頼区間は、 Δ AUC：－0.12～0.17、 Δ Pmax：－0.14～0.09であり、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準^{注2)}を満たしており、両製剤の生物学的同等性が確認された。

注1) 対数値では正規性が否定されたため（Shapiro-Wilk 法 $p < 0.05$ ）、実数値にて評価

注2) 実数値での生物学的同等性の許容域（－0.20～0.20）を準用

薬力学的パラメータ

	眼圧下降－時間曲線下面積 (Δ AUC : mmHg・hr)	最大眼圧差 (Δ Pmax : mmHg)
ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」	39.3±26.8	3.4±1.0
標準製剤 (点眼液 0.005%)	37.3±28.5	3.5±1.2

mean±S.D. (n=14)

【安全性】

投与薬剤との因果関係が否定できない有害事象は、ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」投与群において 15 例中 15 例（内訳：結膜充血 15 件、頭痛 1 件、霧視 1 件）に発現し、標準製剤投与群において 14 例中 14 例（内訳：結膜充血 14 件、頭痛 1 件）に発現したが、いずれも軽度で追跡調査により回復が確認された。

眼圧値並びに Δ AUC、 Δ Pmax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) 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

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. 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

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

重要な基本的注意

- (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

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 ⁷⁾⁸⁾ 。	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

	頻度不明
眼	結 膜 結膜充血、結膜炎、眼脂、結膜濾胞
	ぶどう膜 ぶどう膜炎、虹彩炎
	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
	眼 瞼 眼瞼色素沈着、眼瞼炎、眼瞼部多毛、眼瞼浮腫、眼瞼発赤
	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
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

(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（ $5.0 \mu\text{g/kg/日}$ ）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。[動物試験（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（ $2 \mu\text{g/kg}$ ）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（ $1.5 \mu\text{g/眼}$ ）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

該当しない

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）

該当資料なし

(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

眼粘膜刺激性試験（ウサギ）

白色ウサギにおけるラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」の眼刺激性について Draize 法を参考に検討した。

【方法】

ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」、標準製剤及び陰性対照として生理食塩液を白色雄性ウサギ（各群 6 例）の右眼結膜嚢内に 1 回 0.1mL、2 時間間隔で 1 日 4 回 7 日間点眼投与し、左眼は対照眼として無処置とした。肉眼的検査またはオプタルモスコープを用いた前眼部検査により眼刺激反応を観察し、Draize の判定基準^{注 1)}に従い点数化、さらに眼刺激度の評価区分^{注 2)}により眼刺激性を評価した。

注 1) 角膜、虹彩、結膜の 3 つの部位への反応を症状、程度または範囲により判定し、各々最大 80 点、10 点、20 点の合計 110 点に点数化

注 2) Draize の判定基準により得られた点数について Kay and Calandra's 分類に従い評価

点数*	眼刺激度
0.0 以上 0.5 未満	刺激性なし
0.5 以上 2.5 未満	ほとんど刺激性なし
2.5 以上 15 未満	最小の刺激性あり
15 以上 25 未満	軽度の刺激性あり
25 以上 50 未満	中程度の刺激性あり
50 以上 80 未満	重度の刺激性あり
80 以上 100 未満	極度の刺激性あり
100 以上 110 以下	最大の刺激性あり

*観察期間を通じて得られた平均点数の最大値（眼刺激評点）

【結果】

生理食塩液群では観察期間を通じて全例に眼刺激性反応は認められず、眼刺激評点は0、評価区分は「刺激性なし」であった。ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」群では投与1日目の4回目投与後1時間に3例、投与5及び6日目の1回目投与前に1例結膜発赤(評点1.0)が認められたが、その後、全例に眼刺激性反応は認められず、眼刺激評点は1.0、評価区分は標準製剤と同様「ほとんど刺激性なし」に分類され、連続投与による累積刺激性はないものと推察された。なお、一般状態に異常は認められなかった。

投与薬剤	Draize 判定基準による平均点数										眼刺激度の 評価区分
	1 日目		2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目		最大値 (眼刺激評点)	
	a	b	a	a	a	a	a	a	c		
ラタノプロスト点眼液 0.005%「コーワ」	0	1.0	0	0	0	0.3	0.3	0	0	1.0	ほとんど 刺激性なし
対照 (生理食塩液)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	刺激性なし

動物種(例数): 白色雄性ウサギ(各群6例)

a) 1回目投与前 b) 4回目投与後1時間 c) 4回目投与後24時間

(承認申請資料)

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%「コーワ」 処方せん医薬品

注) 注意－医師等の処方せん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：外箱等に表示（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.14.適用上の注意」の項「(2) 薬剤交付時」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：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、チモロールマレイン酸塩、イソプロピル
ウノプロストン、ベタキソロール塩酸塩、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、ニプラジロール等

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

承認年月日：2010 年 1 月 15 日

承認番号：22200AMX00091000

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（あるいは投与）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	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%「コーワ」	2.5mL×5 本 : 1198355010101 2.5mL×10 本 : 1198355010102	1319739Q1142	621983501

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI . 文献

1 . 引用文献

- 1) 興和(株)社内資料：安定性試験（加速試験）
- 2) 興和(株)社内資料：安定性試験（長期保存試験）
- 3) 興和(株)社内資料：光安定性試験
- 4) 興和(株)社内資料：開封後安定性試験
- 5) 興和(株)社内資料：配合変化試験
- 6) 興和(株)社内資料：生物学的同等性試験
- 7) Stewart,W.C.et al. : Am.J.Ophthalmol.,131.339(2001)
- 8) Herndon,L.W.et al. : Arch.Ophthalmol.,120.847(2002)

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

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

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、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【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 μ g/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。[動物試験（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
FDA : Pregnancy Category	C (2002 年 12 月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy : 4th ed. 1999)	B3

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

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.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし