

2024年7月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

871319

## 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<sub>2α</sub>誘導体  
緑内障・高眼圧症治療剤  
ラタノプロスト点眼液

**キサラタン<sup>®</sup>点眼液 0.005%**  
Xalatan<sup>®</sup> Eye Drops

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50μg
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：2009年 6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年 9月25日 販売開始年月日：2009年11月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 <a href="https://www.viatris-e-channel.com/">https://www.viatris-e-channel.com/</a>

本 IF は 2024 年 7 月改訂の電子化された添付文書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。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 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（<https://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、「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 IF 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、IF 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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2
6. RMPの概要 .....	2
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>
1. 販売名 .....	3
2. 一般名 .....	3
3. 構造式又は示性式 .....	3
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 物理化学的性質 .....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	7
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>
1. 剤形 .....	8
2. 製剤の組成 .....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	9
4. 力価 .....	9
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	9
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	10
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	10
9. 溶出性 .....	10
10. 容器・包装 .....	10
11. 別途提供される資材類 .....	11
12. その他 .....	11
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 効能又は効果 .....	12
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	12
3. 用法及び用量 .....	12
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	12
5. 臨床成績 .....	13
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>17</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	17
2. 薬理作用 .....	17
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>19</b>
1. 血中濃度の推移 .....	19
2. 薬物速度論的パラメータ .....	19
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	20
4. 吸収 .....	20
5. 分布 .....	20

6. 代謝	22
7. 排泄	23
8. トランスポーターに関する情報	23
9. 透析等による除去率	23
10. 特定の背景を有する患者	23
11. その他	23
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>24</b>
1. 警告内容とその理由	24
2. 禁忌内容とその理由	24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
7. 相互作用	27
8. 副作用	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
10. 過量投与	33
11. 適用上の注意	33
12. その他の注意	34
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>36</b>
1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	39
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>42</b>
1. 規制区分	42
2. 有効期間	42
3. 包装状態での貯法	42
4. 取扱い上の注意	42
5. 患者向け資材	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
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	43
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	43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	43
11. 再審査期間	43
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43
<b>XI. 文献</b>	<b>44</b>
1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	45
<b>XII. 参考資料</b>	<b>46</b>
1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	47
<b>XIII. 備考</b>	<b>49</b>
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	49
2. その他の関連資料	49

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

緑内障、高眼圧症の治療の第一は、薬物により眼圧を可能な限り正常域に保ち、視神経機能の維持を図ることである。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<sub>2α</sub>)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<sub>2α</sub>又はそのイソプロピルエステル(PGF<sub>2α</sub>-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<sub>2α</sub>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、プロスタノイドFP受容体に対する選択性を高めることによって、PGF<sub>2α</sub>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。これらの知見に基づき、ラタノプロストが開発され、本邦においては1991年6月から実施された臨床試験により有用性が確認され1999年3月に承認を得て発売した。

2021年9月、ファイザー株式会社からヴィアトリス製薬株式会社(現、ヴィアトリス製薬合同会社)へ製造販売移管された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 優れた眼圧下降効果を有し、その効果が持続する。

52週(1年間)点眼した試験において、眼圧下降効果は安定しており、投与中の減弱は認められなかった。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

- (2) 1回1滴、1日1回の点眼で、眼圧を良好にコントロールする。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

- (3) PGF<sub>2α</sub>誘導体であり、ぶどう膜強膜流出経路から房水流出を促進することにより眼圧下降作用を示す。

(「VI-2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

- (4) 承認時までの試験において、血圧、脈拍数への有意な影響は認められていない<sup>1)</sup>。

- (5) 重大な副作用として虹彩色素沈着(2.37%<sup>注)</sup>)があらわれることが報告されている。

承認時までの試験における集計では、副作用発現率は26.6%(107例/402例)であった。

主なものは結膜充血17.7%(71件)、眼刺激症状3.73%(15件)、そう痒感3.48%(14件)、虹彩色素沈着2.74%(11件)などの眼局所症状で、全身症状は1.5%(6件)であった。

市販後の使用成績調査症例数3022例中、副作用発現症例は769例(25.5%)であり、

副作用発現件数は延べ1117件であった。その主なものは、結膜充血191件(6.32%)、

点状表層角膜炎145件(4.80%)、眼瞼色素沈着101件(3.34%)、角膜びらん76件(2.51%)、

虹彩色素沈着70件(2.32%)等であった。(再審査終了時における調査の集計)

注) 使用成績調査を含む

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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
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

---

### 1. 販売名

(1) 和名

キサラタン点眼液 0.005%

(2) 洋名

Xalatan Eye Drops

(3) 名称の由来

XalatanのXaは治験コードであるPhXA41から、latanは一般名であるlatanoprostより引用された。

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ラタノプロスト (JAN)

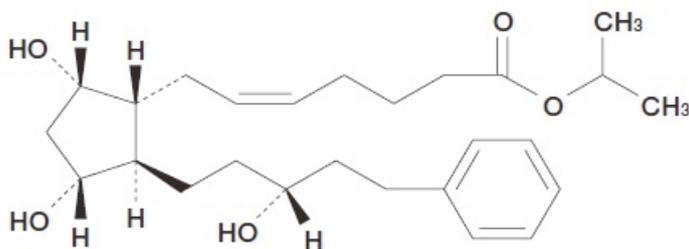
(2) 洋名 (命名法)

Latanoprost (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

-prost : prostaglandins

### 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）又は本質

（英名）

(+)-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)

（日本名）

(+)-(z)-7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-3, 5-ジヒドロキシ-2-[(3*R*)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル]シクロペンチル]-5-ヘプテン酸 イソプロピルエステル (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験コード：PhXA41

---

### 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

###### 1) ラタノプロストの各種溶媒に対する溶解性（室温）

溶媒名	溶解性 (g/100mL)
アセトニトリル	100 以上
アセトン	40
酢酸エチル	25
ジクロルメタン	25
クロロホルム	25
メタノール	20
エタノール (99.5)	20
トルエン	20
イソプロパノール	12.5
オクタノール	10
イソプロピルエーテル	9.1
ヘキサン	0.02
水	0.005
ジエチレングリコール	混和する

###### 2) ラタノプロストの活性体であるラタノプロスト遊離酸 (PhXA85) の水への溶解性：1.1mg/mL

##### (3) 吸湿性

25°C、75%RH で保存したとき、18 日間で吸湿率は 3.8%であった。

##### (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

Log P=4.3 (1-オクタノール／水系、pH : 7.4)

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

$[\alpha]_D^{20} = +32 \sim +38^\circ$  (1%、アセトニトリル溶液)

2) 屈折率

$n_D^{20} = 1.516$

3) 吸光度

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (209nm) = 198 (ヘキサン/無水エタノール ; 93:7)

4) 粘度

94.8 ポアズ

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		8℃、 成り行き湿度、暗所	36 ヶ月	無色ガラス 容器密栓	規格内
加速試験		25℃、 75%RH、暗所	6 ヶ月		規格内
苛酷試験	温度	-20℃、 成り行き湿度、暗所	6 ヶ月		規格内
		40℃、 75%RH、暗所	3 ヶ月	含量は 98.5% から 97.0% に低下した。	
	湿度	25℃、 85%RH、暗所	3 ヶ月	無色ガラス 容器開栓	吸湿により乾燥減量は 1.2% から 4.1% に増加した。
	光	25℃、 50%RH、白色光 2500 ルクス	20 日	無色ガラス 容器密栓	規格内

測定項目：外観、確認試験、比旋光度、ラタノプロスト遊離酸、類縁物質、乾燥減量、微生物限度試験、含量

(2) 強制分解による生成物

ラタノプロストをそのまま 100℃で 3 日間保存したとき、外観は無色から淡黄色に変化し、含量は約 50%低下し約 3%の主分解物(未知物質)及び複数の 0.1~2%の分解物(未知物質)が生成した。これらの分解物は極めて厳しい条件下で生成すること、個々の生成率が低いこと及び本品の用量が極めて微量(1日当たり数 $\mu\text{g}$ )であることから、その化学構造について検討しなかった。

### 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（液膜法）

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シリカゲルを充填

移動相：ヘキサン／無水エタノール混液

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

点眼剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	キサラタン点眼液 0.005%
pH	6.5～6.9
浸透圧比	約 1 (生理食塩液対比)
性状	無色澄明、無菌水性点眼液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	キサラタン点眼液 0.005%
有効成分	1mL 中 ラタノプロスト 50 $\mu$ g
添加剤	ベンザルコニウム塩化物、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、等張化剤

#### (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

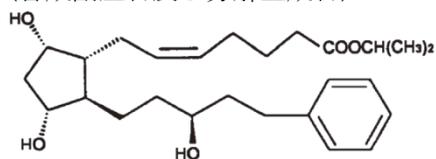
該当しない

4. 力価

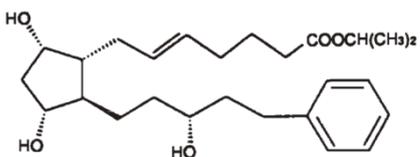
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

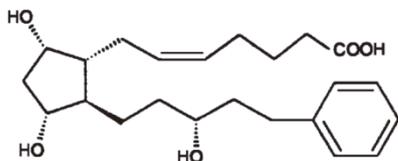
有効成分の安定性試験で見られた主なラタノプロスト類縁物質  
(合成副産物及び分解生成物)



PhXA54 (ラタノプロストの 15- (S) 体)



PhXB20 (ラタノプロストの 5,6-トランス体)



PhXA85 (ラタノプロストの遊離酸)

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		2～8℃、 成り行き湿度、暗所	36 ヶ月	ポリエチレン製点眼剤用容器	規格内
加速試験		25℃、 75%RH、暗所	6 ヶ月		規格内
苛酷試験	温度	50℃、 成り行き湿度、暗所	30 日		含量は約 17% 低下し、ラタノプロスト遊離酸は約 1 μg/mL 増加した。
		凍結 (-20℃) ↔ 融解 (8℃)、 成り行き湿度、暗所	3 回 繰り返す		規格内
	湿度	25℃、 40%RH、暗所	3 ヶ月		規格内
	光	25℃、 50%RH、白色光 2500 ルクス	20 日		規格内
	開封	30℃、75%RH 開封後毎日 1 滴ずつ滴下、暗所	6 週		外観、pH、ラタノプロスト遊離酸、無菌、含量に変化なし。ただし、6 週間後、13 瓶中 1 瓶に微粒子を認めた。

測定項目：外観、pH、ラタノプロスト遊離酸、無菌試験、含量 等

## 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（物理化学的变化）<sup>2)</sup>

「X III-2. その他の関連資料」の項参照

## 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

2.5mL×10 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

4. 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

6. 用法及び用量  
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

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

### 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。

<解説>

外国臨床試験において、1日2回連日投与した場合、1日1回連日投与に比べ、眼圧下降効果の減弱がみられる可能性が示唆された<sup>3)</sup>。よって、1日1回を超えた投与はしないように注意する必要があることから設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

#### 忍容性試験

#### 1) 単回点眼試験（二重盲検試験、4群クロスオーバー法）<sup>4)</sup>

健常成人 16 名を対象とし、ラタノプロスト点眼液 0.0035%、0.006%、0.0115%及びプラセボ点眼液を使用した。その結果、認められた所見は眼局所の結膜充血（16/48）、そう痒感（1/48）であり、全身の自他覚所見はみられなかった。0.0115%では結膜充血の発現頻度が 0.006%以下と比較して高く、その程度は強かった。

眼圧下降作用は用量依存的であり、いずれの濃度でも、眼圧はベースライン眼圧と比較して有意に低下したが、副作用の発現頻度から勘案して、本剤の臨床使用濃度は 0.0035%～0.006%と予想された。

注）本剤の緑内障、高眼圧症に対し承認されている用法及び用量は、0.005%点眼液 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼である。

#### 2) 連続点眼試験（二重盲検試験）<sup>5)</sup>

健常成人 12 名を対象とし、ラタノプロスト点眼液 0.006%及びプラセボ点眼液を朝夕 2 回、5 日間連続使用した結果、認められた所見は眼局所の結膜充血（5/12）のみであり、全身の自他覚所見はみられなかった。

眼圧は、点眼初日では点眼 2 時間後から有意な眼圧下降を示し、点眼 6～10 時間後に最大に達し、12 時間後まで持続していた。点眼 2 日後以降、5 日後まで連続点眼中に眼圧下降作用に減弱はみられず、点眼終了後も 24～48 時間持続した。このことから、健常人におけるラタノプロスト点眼液の忍容性及び眼圧下降作用が確認され、ラタノプロスト点眼液の臨床的有用性が示唆された。

注）本剤の緑内障、高眼圧症に対し承認されている用法及び用量は、0.005%点眼液 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 前期第Ⅱ相試験<sup>6)</sup>

原発開放隅角緑内障、高眼圧症 35 例を対象とし、ラタノプロスト点眼液 0.0025%、0.005%、0.01%を用いた非盲検比較試験を実施した。

その結果、本試験において軽度の結膜充血のみられた症例は、0.0025%と 0.005%点眼群でそれぞれ 36.4%と 41.7%であり、0.01%点眼群では 50.0%と用量依存的に発現率は増加した。その他、0.005%点眼群の 1 例に眼局所のそう痒感を認めた以外に、眼局所及び全身の自他覚所見、眼科的検査に異常所見は認めなかった。

眼圧は、各群ともベースライン眼圧と比較して有意な下降を示し、点眼 4 時間から 8 時間後に最小値を示し、点眼 24 時間後においても有意な下降を継続していた。眼圧下降値及び outflow pressure の下降率の推移には点眼後 8 時間及び 24 時間後の時点で用量依存的な傾向が認められ、いずれの点眼群においてもベースライン眼圧に対して有意な差が認められた。また、いずれの点眼群においても点眼 8 時間後の効果が少なくとも 24 時間まで維持されることが示された。

注）本剤の緑内障、高眼圧症に対し承認されている用法及び用量は、0.005%点眼液 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ①後期第Ⅱ相試験<sup>7)</sup>

原発開放隅角緑内障、高眼圧症 130 例を対象とし、ラタノプロスト点眼液 0.00125%、0.0025%、0.005% を 1 回 1 滴、1 日 1 回 4 週間点眼する 3 群間二重盲検比較試験を実施した。

その結果、点眼 2 週後と 4 週後の眼圧は、各群ともベースライン眼圧と比較して有意に下降していた。0.005% 点眼群の 2 週後の眼圧、眼圧下降値、outflow pressure の下降率は、いずれも 0.00125% 点眼群と比較して有意に優れていた。また、4 週後の各パラメータでは両群間に有意差はないものの、眼圧下降作用は用量依存的であり、0.005% 点眼群が最も優れていた。結膜充血、眼局所のそう痒感等の副作用の発現率は 0.00125%、0.0025% 及び 0.005% 点眼群ではそれぞれ 7.1%、17.1% 及び 13.6% であり、0.00125% 点眼群でやや少ないものの各群間に大きな差はなかった。また、全身のそう痒感が 0.0025% 点眼群の 1 例にみられた以外に、全身の副作用はなく、臨床検査値に临床上問題となる変動はなかった。

全般改善度、概括安全度及び有用度については各群間に有意差はなかった。しかし、最高用量の 0.005% 点眼群の点眼後 2 週と 4 週の結果から、0.005% 点眼液は、これを 1 日 1 回点眼した場合の眼圧下降は 2 週間後にほぼ最大に達していると考えられること、緑内障、高眼圧症の治療においては、眼圧を少しでも大きく、しかも、可能な限り早期に下降させることが重要であると考え、0.005% 点眼液を至適用量として選択した。

注) 本剤の緑内障、高眼圧症に対し承認されている用法及び用量は、0.005% 点眼液 1 回 1 滴、1 日 1 点眼である。

###### ②国内第Ⅲ相試験<sup>8)</sup>

全国 35 施設で実施されたマレイン酸チモロール点眼液 0.5% を対照薬とし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) を示し、有用性が認められた。

##### 2) 安全性試験<sup>9)</sup>

長期点眼試験を原発開放隅角緑内障、高眼圧症の患者 124 例を対象としオープン試験で実施した。本試験では、ラタノプロスト点眼液 0.005% を 1 回 1 滴、1 日 1 回朝、52 週間両眼に点眼した。主な副作用は眼局所の結膜充血、眼刺激症状などであり、重度の後頭部痛を発現した 1 例と中等度の結膜充血を発現した 1 例が試験を中止した。ほとんどの副作用が軽度で一過性のものであった。その他、眼科的検査に異常はなく、臨床検査値に临床上問題となる変動は、白血球増多の 1 例を除き認められなかった。

虹彩色素沈着が点眼 24 週後以降、10 例観察されたが、これらはいずれも細隙灯顕微鏡検査で観察されたものであり、肉眼及び試験前後の虹彩写真により識別されるものではなかった。眼圧は点眼 2 週後からベースライン眼圧と比較して有意な下降を示し、試験終了の 52 週まで 17.3~18.2mmHg の安定した眼圧を維持し、長期点眼による眼圧下降作用の減弱は認めなかった。全般改善度は「改善」以上と評価された症例の割合が 95.5%、概括安全度は、「安全である」と評価された症例の割合が 75.6%、有用度は、「有用」以上と評価された症例の割合が 89.5% であった。

以上より、原発開放隅角緑内障又は、高眼圧症患者に対して、ラタノプロスト点眼液を長期に使用した場合の安全性、有効性が確認された。

## (5) 患者・病態別試験

### 高齢者での臨床成績

後期第Ⅱ相試験からラタノプロスト点眼液 0.005%点眼群、第Ⅲ相試験のラタノプロスト点眼群及び長期点眼試験について、65歳以上の症例と65歳未満の症例に分けて解析した。

その結果、眼圧、副作用の発現率、全般改善度、概括安全度及び有用度で65歳以上と65歳未満の患者の間に差はなかった。

## (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

#### ①使用成績調査

全国 376 施設より 3480 例を収集し、安全性解析対象症例は 3022 例、有効性解析対象症例は 2838 例であった。

●有効性解析対象 2838 例のうち、改善率は 51.0% (1448 例) であった。また、有効性解析対象症例のうち、承認時の第Ⅲ相試験及び長期点眼試験の患者背景と同様に、(a) 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症、(b) 眼圧が左右ともに 21mmHg～30mmHg、(c) 左右眼圧差が 3mmHg 以内の条件に該当する症例を評価対象とした改善率は 77.2% (382/495 例) であった。本調査は、観察日や投与期間などを特に規定せず実施しており、長期間投与された症例が多いことから、眼圧の推移全般を勘案して改善度判定がされている症例や、改善度判定時点の前後の眼圧を重視して判定された症例などが混在しており、そのため、承認時までの調査における改善率と違いが認められたものと考えられた。

●安全性解析対象 3022 例の副作用発現症例は 769 例 (25.5%) であり、副作用発現件数は延べ 1117 件であった。主な副作用は、結膜充血 191 件 (6.32%)、点状表層角膜炎 145 件 (4.80%)、眼瞼色素沈着 101 件 (3.34%)、角膜びらん 76 件 (2.51%)、虹彩色素沈着 70 件 (2.32%) 等であった。「Ⅷ-8. 副作用」の項参照。

#### ②特別調査

承認条件に基づき、「結膜充血、眼圧上昇、頭痛、角膜上皮障害」の発現状況を調査するために、プロスペクティブな特別調査を実施した<sup>a)</sup>。

なお、頭痛については発現率が低く収集が困難と考えられたため、使用成績調査、自発報告で頭痛の報告を得た場合、レトロスペクティブに特別調査（調査期間：平成 11 年 5 月～平成 14 年 4 月）を実施した<sup>b)</sup>。

全国 159 施設より 1465 例を収集し、安全性解析対象症 1293 例のうち、副作用発現症例は 238 例 (18.41%) であった。

主な副作用は、結膜充血 80 件 (6.19%)、点状角膜炎 52 件 (4.02%)、眼瞼色素沈着 24 件 (1.86%)、角膜びらん 18 件 (1.39%) であった。

a) 主要評価項目である結膜充血、眼圧上昇、頭痛、角膜上皮障害の発現率は、結膜充血 6.19% (80 件)、眼圧上昇 0.77% (10 件)、頭痛 0.77% (10 件)、角膜上皮障害 6.57% (85 件) であった。

b) 使用成績調査、自発報告における頭痛の副作用発現症例は 24 例であった。

### ③市販後臨床試験<sup>10)</sup>

承認条件に基づき、虹彩色素沈着について長期使用による安全性を確認するため、点眼期間3年間の市販後臨床試験を実施した。全国21施設より161例を収集し、安全性解析対象症158例のうち、副作用発現症例は132例(83.5%)であった。主な副作用は虹彩色素沈着が67例(42.4%)、睫毛の成長が52例(32.9%)、多毛症が43例(27.2%)、眼瞼色素沈着が38例(24.1%)、点状角膜炎が24例(15.2%)、結膜充血が24例(15.2%)、眼そう痒症が23例(14.6%)、眼の充血21例(13.3%)、眼痛が20例(12.7%)並びに眼の異常感が18例(11.4%)であった。

主要評価項目である虹彩色素沈着の発現率は42.4%(67/158例)であった。

市販後臨床試験では細隙灯顕微鏡による虹彩の観察を必須事項に規定していたのに対し、使用成績調査は使用実態下で行われることから当該規定は設けておらず、これら虹彩の観察方法の違いが虹彩色素沈着の発現率の違いに影響を及ぼした可能性があると考えられた。

また、眼圧については、左眼、右眼及び両眼のいずれも、投与前に比べて投与13週間後から3mmHg以上の有意な眼圧低下が認められ、156週(試験終了時)まで効果の持続が認められた。(再審査終了時)

#### 市販後臨床試験における虹彩色素沈着の各観察時期での発現(発現頻度)及び程度

虹彩色素沈着の程度	発現頻度 (LOCF <sup>注1)</sup> )
なし	92 (58.6)
発現ありの小計	65 (41.4)
軽い <sup>注2)</sup>	51 (32.5)
やや明らか <sup>注2)</sup>	11 (7.0)
明らか <sup>注3)</sup>	3 (1.9)
合計	157

注1) LOCF (Last Observation Carried Forward: それほど最終時点から隔たっていなければ、前に遡ってその時点での評価を流用するという考え方)

注2) 「軽い」: 細隙灯顕微鏡の観察により新たな虹彩色素沈着が認められたもの

「やや明らか」: 「軽い」に比べて新たな虹彩色素沈着は明らかであるが、肉眼的観察では認められないもの  
細隙灯顕微鏡で認められた症例は合計39.5%(62/157)であった。

注3) 「明らか」: 肉眼的観察により新たな虹彩色素沈着が外観の色調変化として明らかに認められたもの  
肉眼的観察で認められた症例は1.9%(3/157)であった。

#### 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

①市販後調査として、虹彩色素沈着に対する市販後臨床試験を実施した。

「V-5. (6) 1) ③市販後臨床試験」の項参照。

②市販後調査として結膜充血、眼圧上昇、後頭部痛、角膜上皮障害の発現状況を調査した。

「V-5. (6) 1) ②特別調査」の項参照。

#### (7) その他

該当資料なし

## 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  $F_{2\alpha}$  及びその誘導体

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

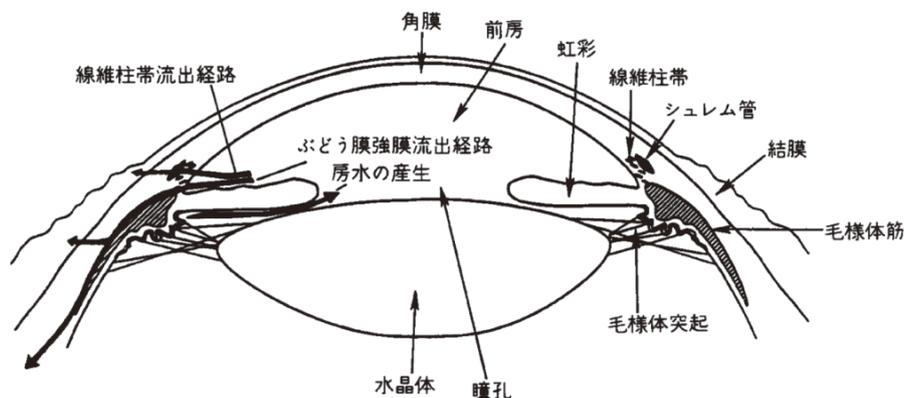
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>11)~13)</sup>

ラタノプロストは、プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) 誘導体であり以下の機序により眼圧下降作用を現す。

眼圧は、房水の産生と流出により調整されている。房水は毛様体突起で産生され、瞳孔を通過して前房に入る。前房からの房水の排出には2つの経路が存在する。1つは線維柱帯を通過してシュレム管に入り、最終的には上強膜静脈から眼外へ排出される経路（線維柱帯流出経路）と、もう1つは虹彩根部及び毛様体筋を経て上毛様体腔及び上脈絡膜腔に入り、強膜から眼外へ排出される経路（ぶどう膜強膜流出経路）である。（下図）

従来より臨床使用されている眼圧下降薬の作用機序は、例えばβ遮断薬や炭酸脱水酵素阻害薬では房水の産生量の抑制、ピロカルピンやエピネフリンでは線維柱帯流出量の増加とされている。ラタノプロストの眼圧下降における作用機序は、これらのものとは異なり、ぶどう膜強膜流出経路からの房水流出量の増加である。



房水の流れ

上記作用の細胞レベルでの機序は不明であるが、一般に、プロスタグランジンの生理作用はプロスタノイド受容体 (FP, EP, TP, IP 及び DP) を介するものであり、 $PGF_{2\alpha}$  の作用はプロスタノイド受容体のサブクラスのうち主に FP 受容体を介して発現すると考えられている。

眼圧下降作用を有する  $PGF_{2\alpha}$  とラタノプロストの、プロスタノイド受容体への親和性に関する共通点は、FP 受容体への高い親和性であることから、ラタノプロストの眼圧下降作用（ぶどう膜強膜流出量の増加作用）は、この FP 受容体を介して発現しているものと思われる。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 正常眼圧に対する眼圧下降作用<sup>14)</sup>

ラタノプロストの正常眼圧に対する眼圧下降作用を、サル、ウサギ及びネコで検討した。サルに対する単回点眼試験では、点眼後4~6時間より3 $\mu$ g/眼以上で有意な眼圧下降が用量依存的に認められた。また、5日間の反復点眼試験では、点眼期間中安定した眼圧下降作用が維持され、反復点眼による作用の減弱はみられなかった。一方、ネコでは3 $\mu$ g/眼で、ウサギでは10 $\mu$ g/眼で明確な眼圧下降作用は認められなかった。

これらの結果から、本剤の眼圧下降作用は動物種により感受性の違いがあるものと考えられた。

### 2) 高眼圧モデルにおける眼圧下降作用<sup>15)</sup>

ラタノプロストの高眼圧に対する眼圧下降作用を、サル及びウサギの高眼圧モデルで検討した。サルにおけるレーザー照射による高眼圧に対して3 $\mu$ g/眼の単回点眼では少数例(n=3)での検討であったため、ラタノプロストの明確な眼圧下降作用は認められなかったが、n=8で実施した2.5 $\mu$ g/眼の5日間反復点眼試験では点眼初日より有意な眼圧下降が認められ、その作用はイソプロピルウノプロストン60 $\mu$ g/眼より強力であった。ウサギにおける水負荷による眼圧上昇に対して、ラタノプロスト10 $\mu$ g/眼の単回点眼では抑制作用は認められなかった。

これらの結果から、本剤の眼圧下降作用は動物種により感受性の違いがあるものと考えられた。

## (3) 作用発現時間・持続時間

「V-5. (2) 2) 連続点眼試験」の項参照

## 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

(外国人データ)

<sup>3</sup>H-ラタノプロスト投与後（単回点眼及び静脈内投与）の血漿中放射能及びラタノプロスト遊離酸（PhXA85）の薬物動態パラメータ<sup>16)</sup>（健常白人男性4名、平均65歳、スウェーデン国）を以下に示す。活性代謝物であるラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度は、<sup>3</sup>H-ラタノプロスト点眼液1.15 μg（50 μg/mL）を両眼に点眼5分後に53pg/mLで最高に達し、半減期17分で消失した。

<sup>3</sup>H-ラタノプロスト投与後の放射能の薬物動態パラメータ

投与経路	n	投与量	Cmax (ng·eq./mL)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> α (h)	T <sub>1/2</sub> β (h)	AUC <sub>0~∞</sub> (ng·eq./mL)
点眼	4	1.15 μg/眼×2	0.0636 ±0.0118	0.333 ±0.246	*	1.842 ±0.134	0.165 ±0.025
静脈内	4	216.1 μg/人	12.43± 2.007 (15分)	—	0.237 ±0.174	1.471 ±0.315	20.20 ±2.930

\* : α相のT<sub>1/2</sub>は算出できず（数値：mean±SD）

<sup>3</sup>H-ラタノプロスト投与後のラタノプロスト遊離酸（PhXA85）の薬物動態パラメータ

投与経路	n	投与量	Cmax (ng·eq./mL)	Tmax (min)	T <sub>1/2</sub> (min)	AUC <sub>0~∞</sub> (ng·eq./mL)	Cl (L/h·kg)	V (L/kg)
点眼	3	1.15 μg/眼×2	0.053	5	17	0.0337	0.88	0.36
静脈内	4	216.1 μg/人	11.6±1.4	—	16.6 ±0.9	7.15 ±0.79	0.40 ±0.04	0.16 ±0.02

(数値：mean±SD)

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

### 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

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 消失速度定数

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) クリアランス

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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

眼局所に点眼したラタノプロストは、薬理活性本体であるラタノプロスト遊離酸（PhXA85）に加水分解され、一部は角膜を透過し眼内に移行する。その他は、結膜、鼻粘膜及び消化管から吸収され全身循環系に入ると考えられる。

<参考：in vitro>

ブタ角膜を用いた *in vitro* 試験において、ラタノプロストは角膜上皮に存在するエステラーゼによって、ラタノプロスト遊離酸（PhXA85）に完全に加水分解され、角膜透過した。<sup>17)</sup>

バイオアベイラビリティ

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

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

<参考：ラット>

妊娠中期（12日目）及び後期（18日目）のラットに<sup>3</sup>H-ラタノプロストを200 μg/kg 単回静脈内投与し、母獣及び胎児の放射能濃度を測定した。

妊娠中期のラットにおける放射能濃度は、母獣血漿>子宮>胎盤>卵巣>胎児の順で、胎児－胎盤関門により放射能の移行は効果的に阻止されたが、妊娠後期のラットでは阻止能の低下が認められた。なお、胎児へ移行した放射能は主として肝臓に分布した。<sup>18)</sup>

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

分娩14日目の授乳ラットに<sup>3</sup>H-ラタノプロスト200 μg/kgを単回静脈内投与し、乳汁及び血漿中の放射能濃度を測定した。

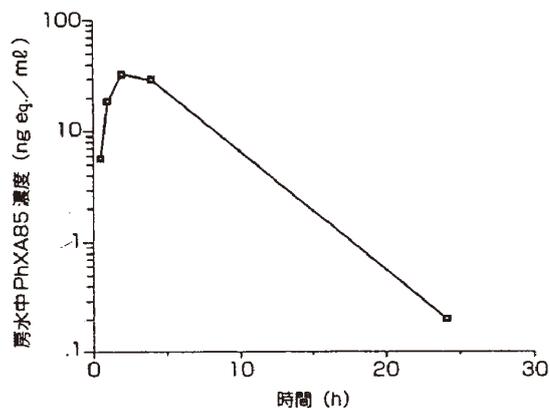
<sup>3</sup>H-ラタノプロスト投与後の乳汁中放射能濃度は投与後緩やかな減少を示したものの血漿中濃度を常に上回る推移を示し、本剤の乳汁中への移行が認められた。<sup>19)</sup>

## (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

房水中濃度（外国人データ）<sup>20)</sup>



白内障手術を受ける患者にラタノプロスト点眼液1.5 μgを片眼に点眼したとき、ラタノプロスト遊離酸（PhXA85）の房水中濃度は点眼後1～4時間に18.7～32.6ng/mLとなり、24時間後には0.2ng/mLに低下した。（RIA法）

<参考：サル>

### 眼組織移行

雌雄カニクイザルに  $^3\text{H}$ -ラタノプロスト点眼液  $4.8\mu\text{g}$  を単回点眼後 (0.5~24 時間) の眼部オートラジオグラフィでは、眼組織内放射能濃度は角膜で常に最高濃度の放射能がみられた。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放射能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。体部オートラジオグラフィでは、消化管、腎臓、肝臓及び膀胱で高濃度の放射能が検出された。<sup>21)</sup>

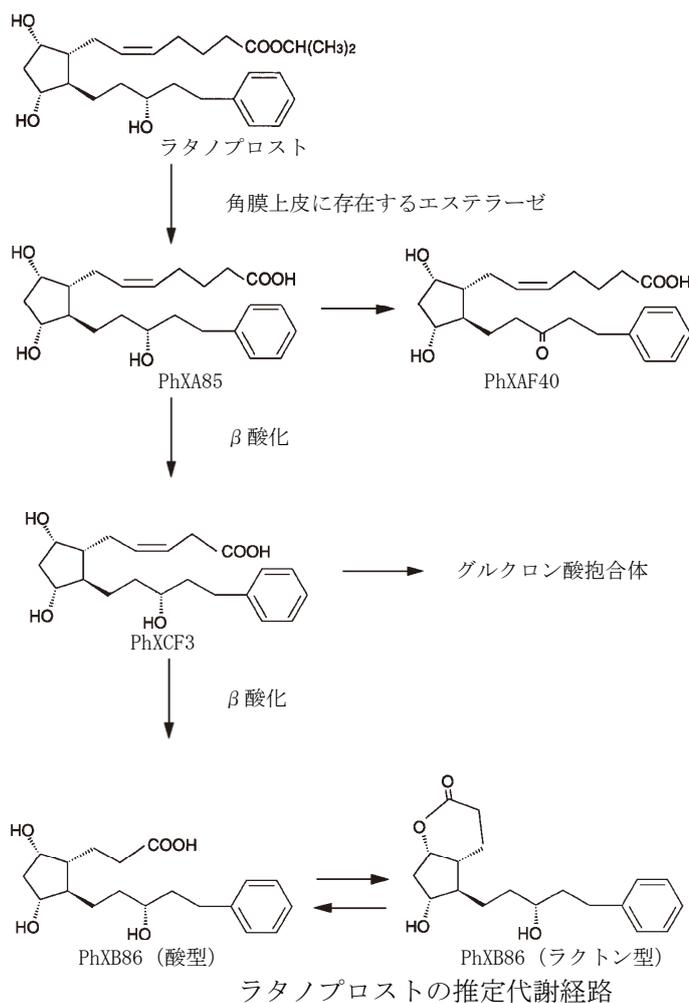
### (6) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)

約 53~87% (ヒト血漿に  $^3\text{H}$ -PhXA85 (0.001~1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を添加し限外ろ過法で測定)

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路



(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

薬理活性本体：ラタノプロスト遊離酸 (PhXA85)

<参考：in vitro>

PhXA85 以外の代謝物 (PhXAF40, PhXB86, PhXCF3) の眼に対する生物学的活性を、in vitro (ネコ虹彩括約筋に対する作用) の試験で検討した結果、各々の代謝物の活性はラタノプロスト活性本体に対して PhXAF40 は 1/10、PhXCF3 は 1/100、PhXB86 は完全に不活性であった。<sup>22)</sup>

7. 排泄

(外国人データ)<sup>16)</sup>

健常成人男性 4 名に <sup>3</sup>H-ラタノプロスト点眼液 1.15  $\mu$ g (50  $\mu$ g/mL) を両眼に点眼後、尿及び糞中排泄率はそれぞれ 86% 及び 15% で、それぞれほぼ 24 時間及び 72 時間で排泄が完了した。

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

<解説>

本剤の成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性があるため設定した。また、本剤は防腐剤としてベンザルコニウム塩化物を含有しているため、ベンザルコニウム塩化物によると思われる過敏症の既往歴のある患者に対しても投与しないこと。

### 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」の項を参照すること。

### 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。

<解説>

8.1 外国及び本邦の臨床試験において虹彩色素沈着が報告されている。虹彩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。さらに、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、臨床所見によってあまり発見されない。使用成績調査<sup>23)</sup>においても虹彩色素沈着の発現が認められている。

虹彩色素沈着については不可逆的な症状であるため、投与前に患者に説明することとした。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

なお、一般的に日本人の虹彩の色調(黒又は褐色)では、色調の変化が確認されにくいことから、虹彩色素沈着が日常生活等に及ぼす影響は少ないものと考えられる。

8.2 本剤の副作用として角膜上皮障害が認められ、また、本剤は長期投与を必要とする薬剤であることから、注意を喚起する必要があると考えた。使用成績調査<sup>23)</sup>において角膜上皮障害(点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん)の発現が認められている。よって、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。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

8.3 本剤のCCDS\* (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)に追加記載され、また、機械類の操作や自動車等の運転の際に霧視が発現すると重大な事故につながるおそれがあることから注意喚起することとした。

\*CCDS : 安全性情報に加えて効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

## 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。

<解説>

- 9.1.1 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者で嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫と、それによる視力低下の報告がある<sup>24)</sup>、<sup>25)</sup>。
- 9.1.2 本剤をサルに静脈内投与(2 $\mu$ g/kg)した際、一過性の気道抵抗の増加が認められた。しかし、臨床用量(1.5 $\mu$ 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<sup>26)</sup>。
- 9.1.3 ぶどう膜炎(虹彩炎等)により眼圧上昇が起こることがあることは知られている。本剤投与前よりぶどう膜炎(虹彩炎等)を発生している患者において、眼圧上昇を生じたとの報告がある<sup>27)</sup>。
- 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に対して本剤を投与した際に角膜ヘルペスが認められたとの報告がある<sup>28)</sup>。
- 9.1.5 使用成績調査<sup>23)</sup>において、原発閉塞隅角緑内障症例は239例収集された。原発閉塞隅角緑内障における副作用発現症例率は27.62%(66/239)であり、原発開放隅角緑内障、続発緑内障の副作用発現率は24.63%(396/1608)、27.72%(56/202)と比較して、有意差は認められていない(p=0.310、 $\chi^2$ 検定)。また、診断名別に認められた副作用の種類に特に違いはなく、重篤な副作用も認められなかった。

(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

(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(5.0 $\mu$ 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ている。

<解説>

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 $\mu$ 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。

## (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。

#### <解説>

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<sup>19)</sup>。

## (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。

#### <解説>

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。使用成績調査<sup>23)</sup>において、小児（15歳未満）は10例収集され、副作用発現症例率は20.00%（2/10）であり、15歳以上65歳未満、65歳以上の副作用発現率24.78%（303/1223）、25.94%（464/1789）と比較して、有意差は認められなかった（ $p=0.753$ 、Fisher検定）。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

#### <解説>

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、一般的に医薬品の投与にあたっては常に十分な注意が必要であるため設定した。使用成績調査<sup>23)</sup>において、高齢者（65歳以上）は1789例収集され、副作用発現症例率は25.94%（464/1789）であり、非高齢者（65歳未満）の副作用発現率24.74%（305/1233）に比較して、有意差は認められなかった（ $p=0.457$ 、 $\chi^2$ 検定）。腎障害を有する症例は58例収集され、副作用発現症例率は18.97%（11/58）であり、腎障害なしの副作用発現率25.29%（686/2712）に比較して、有意差は認められなかった（ $p=0.272$ 、 $\chi^2$ 検定）。また、腎障害の有無別に発現した副作用の種類に特に違いはなく、重篤な副作用も認められなかった。肝障害を有する症例は76例収集され、副作用発現症例率は32.89%（25/76）であり、肝障害なしの副作用発現率24.92%（673/2701）に比較して、有意差は認められなかった（ $p=0.114$ 、 $\chi^2$ 検定）。また、肝障害の有無別に発現した副作用の種類に特に違いはなく、重篤な副作用も認められなかった。

## 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 <sup>29)、30)</sup> 。	機序不明

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>
--

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 虹彩色素沈着（2.37%<sup>注)</sup>）</p> <p>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]</p> <p>注) 使用成績調査を含む</p>
--

<解説>

使用成績調査<sup>23)</sup>においても虹彩色素沈着の発現が認められている。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項 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
	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

◆副作用の概要

承認時までの調査症例数 402 例中、副作用発現症例は 107 例 (26.6%) であり、副作用発現件数は延べ 142 件であった。その主なものは、結膜充血 71 件 (17.7%)、眼刺激症状 15 件 (3.73%)、そう痒感 14 件 (3.48%)、虹彩色素沈着 11 件 (2.74%)、眼痛 6 件 (1.49%)、角膜上皮障害 (点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん) 8 件 (2.00%)、眼瞼炎 3 件 (0.75%) 等であった。(承認時までの調査の集計)

市販後の使用成績調査症例数 3022 例中、副作用発現症例は 769 例 (25.5%) であり、副作用発現件数は延べ 1117 件であった。その主なものは、結膜充血 191 件 (6.32%)、点状表層角膜炎 145 件 (4.80%)、眼瞼色素沈着 101 件 (3.34%)、角膜びらん 76 件 (2.51%)、虹彩色素沈着 70 件 (2.32%) 等であった。(再審査終了時における調査の集計)

## ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時及び使用成績調査における副作用発現状況一覧表

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (1999年3月12日～ 2005年3月11日)	合計
①調査施設数	59	351	410
②調査症例数	402	3022	3424
③副作用等の発現症例数	107	769	876
④副作用等の発現件数	142	1117	1259
⑤副作用等の発現症例率 (③/②×100)	26.62%	25.45%	25.58%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件) 数率 (%)		
感染症および寄生虫症	-	6例 (0.20)	6例 (0.18)
ヘルペス性角膜炎	-	3 (0.10)	3 (0.09)
細菌性角膜潰瘍	-	1 (0.03)	1 (0.03)
細菌性結膜炎	-	1 (0.03)	1 (0.03)
麦粒腫	-	1 (0.03)	1 (0.03)
精神障害	-	2例 (0.07)	2例 (0.06)
不快気分	-	1 (0.03)	1 (0.03)
不眠症	-	1 (0.03)	1 (0.03)
神経系障害	2例 (0.50)	12例 (0.40)	14例 (0.41)
痴呆	-	1 (0.03)	1 (0.03)
頭痛	2 (0.50)	7 (0.23)	9 (0.26)
脳梗塞	-	1 (0.03)	1 (0.03)
浮動性めまい	-	3 (0.10)	3 (0.09)
眼障害	104例 (25.87)	694例 (22.96)	798例 (23.31)
アレルギー性結膜炎	2 (0.50)	24 (0.79)	26 (0.76)
デスメ膜障害	-	1 (0.03)	1 (0.03)
ブドウ膜炎	-	1 (0.03)	1 (0.03)
黄斑円孔	-	2 (0.07)	2 (0.06)
黄斑浮腫	-	2 (0.07)	2 (0.06)
黄斑変性	-	1 (0.03)	1 (0.03)
角膜びらん	3 (0.75)	76 (2.51)	79 (2.31)
角膜炎	4 (1.00)	23 (0.76)	27 (0.79)
角膜混濁	-	4 (0.13)	4 (0.12)
角膜上皮欠損	-	2 (0.07)	2 (0.06)
角膜上皮障害	-	8 (0.26)	8 (0.23)
角膜沈着物	-	6 (0.20)	6 (0.18)
角膜潰瘍	-	1 (0.03)	1 (0.03)
角膜浮腫	-	5 (0.17)	5 (0.15)
乾性角結膜炎	-	4 (0.13)	4 (0.12)
眼そう痒症	13 (3.23)	19 (0.63)	32 (0.93)
眼の異常感	-	12 (0.40)	12 (0.35)
眼の充血	-	2 (0.07)	2 (0.06)
眼乾燥	-	13 (0.43)	13 (0.38)
眼球斜位	-	1 (0.03)	1 (0.03)
眼刺激	14 (3.48)	13 (0.43)	27 (0.79)
眼脂	1 (0.25)	8 (0.26)	9 (0.26)
眼精疲労	1 (0.25)	5 (0.17)	6 (0.18)
眼痛	6 (1.49)	8 (0.26)	14 (0.41)
眼内炎	-	2 (0.07)	2 (0.06)
眼部不快感	-	2 (0.07)	2 (0.06)
眼瞼そう痒症	1 (0.25)	4 (0.13)	5 (0.15)
眼瞼炎	3 (0.75)	38 (1.26)	41 (1.20)

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (1999年3月12日～ 2005年3月11日)	合計
眼瞼下垂	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
眼瞼紅斑	-	25 ( 0.83)	25 ( 0.73)
眼瞼刺激	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
眼瞼色素沈着	1 ( 0.25)	101 ( 3.34)	102 ( 2.98)
眼瞼痛	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
眼瞼内反	-	2 ( 0.07)	2 ( 0.06)
眼瞼浮腫	-	8 ( 0.26)	8 ( 0.23)
巨大乳頭結膜炎	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
結膜炎	-	20 ( 0.66)	20 ( 0.58)
結膜充血	71 ( 17.66)	191 ( 6.32)	262 ( 7.65)
結膜出血	-	11 ( 0.36)	11 ( 0.32)
結膜障害	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
結膜沈着物	-	4 ( 0.13)	4 ( 0.12)
結膜浮腫	-	6 ( 0.20)	6 ( 0.18)
結膜濾胞	1 ( 0.25)	-	1 ( 0.03)
後天性涙道狭窄	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
後囊部混濁	-	3 ( 0.10)	3 ( 0.09)
視覚障害	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
斜視	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
硝子体混濁	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
上強膜炎	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
水晶体混濁	-	5 ( 0.17)	5 ( 0.15)
水晶体囊の偽落屑	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
星状硝子体症	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
前房の炎症	-	2 ( 0.07)	2 ( 0.06)
前房内細胞	1 ( 0.25)	-	1 ( 0.03)
点状角膜炎	1 ( 0.25)	128 ( 4.24)	129 ( 3.77)
糖尿病性網膜症	-	2 ( 0.07)	2 ( 0.06)
虹彩炎	-	8 ( 0.26)	8 ( 0.23)
虹彩色素沈着	11 ( 2.74)	70 ( 2.32)	81 ( 2.37)
虹彩毛様体炎	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
乳頭出血	-	2 ( 0.07)	2 ( 0.06)
白内障	-	2 ( 0.07)	2 ( 0.06)
霧視	1 ( 0.25)	9 ( 0.30)	10 ( 0.29)
毛様体充血	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
盲	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
網膜出血	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
網膜色素沈着	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
網膜静脈閉塞	-	6 ( 0.20)	6 ( 0.18)
網膜剝離	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
網膜毛細血管瘤	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
網脈絡膜症	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
流涙増加	1 ( 0.25)	1 ( 0.03)	2 ( 0.06)
涙液分泌低下	-	3 ( 0.10)	3 ( 0.09)
睫毛の成長	-	17 ( 0.56)	17 ( 0.50)
睫毛剛毛化	-	14 ( 0.46)	14 ( 0.41)
睫毛乱生	-	10 ( 0.33)	10 ( 0.29)
瞼板腺炎	-	3 ( 0.10)	3 ( 0.09)
霰粒腫	-	2 ( 0.07)	2 ( 0.06)
心臓障害	-	2例 ( 0.07)	2例 ( 0.06)
狭心症	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)
発作性頻脈	-	1 ( 0.03)	1 ( 0.03)

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計 (1999年3月12日～ 2005年3月11日)	合計
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1例 (0.25)	2例 (0.07)	3例 (0.09)
咽頭不快感	1 (0.25)	-	1 (0.03)
鼻出血	-	1 (0.03)	1 (0.03)
鼻痛	-	1 (0.03)	1 (0.03)
鼻閉	-	1 (0.03)	1 (0.03)
胃腸障害	1例 (0.25)	4例 (0.13)	5例 (0.15)
悪心	1 (0.25)	1 (0.03)	2 (0.06)
胃不快感	-	1 (0.03)	1 (0.03)
下痢	-	1 (0.03)	1 (0.03)
膵炎	-	1 (0.03)	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	1例 (0.25)	56例 (1.85)	57例 (1.66)
そう痒症	-	2 (0.07)	2 (0.06)
顔面腫脹	-	1 (0.03)	1 (0.03)
紅斑	-	1 (0.03)	1 (0.03)
湿疹	-	1 (0.03)	1 (0.03)
全身性そう痒症	1 (0.25)	-	1 (0.03)
多形紅斑	-	1 (0.03)	1 (0.03)
多毛症	-	44 (1.46)	44 (1.29)
発疹	-	1 (0.03)	1 (0.03)
類天疱瘡	-	1 (0.03)	1 (0.03)
睫毛重生	-	5 (0.17)	5 (0.15)
先天性、家族性および遺伝性障害	-	1例 (0.03)	1例 (0.03)
球状水晶体	-	1 (0.03)	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	-	3例 (0.10)	3例 (0.09)
胸痛	-	1 (0.03)	1 (0.03)
腫瘤	-	1 (0.03)	1 (0.03)
無力症	-	1 (0.03)	1 (0.03)
臨床検査	1例 (0.25)	60例 (1.99)	61例 (1.78)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	1 (0.03)	1 (0.03)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	-	2 (0.07)	2 (0.06)
肝機能検査値異常	-	1 (0.03)	1 (0.03)
眼圧上昇	-	53 (1.75)	53 (1.55)
眼圧低下	-	1 (0.03)	1 (0.03)
血圧上昇	-	1 (0.03)	1 (0.03)
尿蛋白	-	2 (0.07)	2 (0.06)
尿中ブドウ糖陽性	-	2 (0.07)	2 (0.06)
白血球数増加	1 (0.25)	2 (0.07)	3 (0.09)

- ◆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  
使用成績調査時における背景因子別副作用を以下にあげる。

背景因子別の副作用発現頻度

		副作用発現率計 (%)
総症例		25.45 ( 769/3022)
性別	男	20.83 ( 295/1416)
	女	29.51 ( 474/1606)
全身合併症 (腎・肝含む)	なし	23.46 ( 362/1543)
	あり	27.32 ( 362/1325)
全身既往歴	なし	24.11 ( 562/2331)
	あり	29.98 ( 128/ 427)
アレルギー歴	なし	24.53 ( 629/2564)
	あり	36.64 ( 85/ 232)
医薬品副作用歴	なし	24.95 ( 670/2685)
	あり	37.65 ( 32/ 85)
緑内障・高眼圧症治療薬の併用	なし	24.78 ( 303/1223)
	あり	25.98 ( 466/1794)
急性結膜炎の合併	なし	24.19 ( 653/2700)
	あり	41.92 ( 70/ 167)
涙腺のその他の障害の合併	なし	24.10 ( 659/2735)
	あり	48.48 ( 64/ 132)
眼科用コルチゾン製剤の併用	なし	24.48 ( 663/2708)
	あり	34.30 ( 106/ 309)
その他の眼科用剤の併用	なし	20.29 ( 126/ 621)
	あり	26.84 ( 643/2396)

## 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囊内に点眼し、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。

<解説>

- ・点眼のとき、容器の先端が直接目に触れることにより、容器及び薬剤が汚染することを防止し、二次的な治療眼等の汚染を防ぐ目的で設定した。本剤を点眼するときは、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
  - ・一般に、点眼液の全身への主な吸収経路は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜より吸収される。本剤は全身的に吸収される可能性があり、本剤の点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり、患眼を開眼させ結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後開眼すること。これらの処置を行うことで点眼後、本剤の全身への移行を防ぎ、副作用発現を最小限にとどめ、治療効果を高めることができる。
  - ・本剤は、承認時までの国内臨床試験において、眼瞼色素沈着、眼瞼炎等の副作用の発現が認められている。また、本剤の有効成分であるラタノプロストにおいても同様の副作用が報告されている。このため、点眼指導に際して「あふれた薬液のふき取り」を励行する必要があると考え設定した。  
よって、本剤を点眼するときは、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
  - ・眼の結膜嚢には点眼液1滴分しか貯留できないため、最初の点眼液が溢れずに浸透・吸収されるよう、また2剤目の点眼で1剤目の点眼液が洗い流されないよう、各薬剤の点眼間隔を5分以上空ける必要があるため設定した。  
また、5分以上の間隔をあけることにより、配合変化等を防げることも報告<sup>31)、32)</sup>されている。よって、本剤と他の点眼液を併用する場合には、5分以上の間隔をあけて点眼すること。
- <参考>「XⅢ. 備考」の項参照
- ・本剤の添加剤（防腐剤）であるベンザルコニウム塩化物は、コンタクトレンズに吸収され変色させることが報告されており、点眼後15分程度経過することによりこれが回避できることが報告<sup>33)～35)</sup>されているため設定した。コンタクトレンズを装着している場合には、点眼前にレンズを外し、本剤を投与してから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。

<解説>

外国における特殊な有害事象の報告を参照情報として記載した。

## (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 ( $2\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 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。[9.1.2 参照]

#### <解説>

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見られている。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、肺機能に影響は見られていない<sup>26)</sup>。

## 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) 安全性薬理試験<sup>36)</sup>

	試験項目	動物種 (n)	適用経路	投与量又は濃度	試験成績
一般症状・ 中枢神経系に 及ぼす影響	1. 一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin test)	マウス♂ (6)	静脈内	2、20、200 $\mu$ g/kg	作用なし
	2. 自発運動量に及ぼす影響 (Actmonitor II)	マウス♂ (10)	静脈内	2、20、200 $\mu$ g/kg	作用なし
	3. 睡眠延長作用 (ヘキソバルビタル)	マウス♂ (10)	静脈内	2、20、200 $\mu$ g/kg	作用なし
	4. 抗痙攣作用 (電撃痙攣) (ペンテタゾール痙攣)	マウス♂ (10)	静脈内	2、20、200 $\mu$ g/kg	作用なし
		マウス♂ (10)	静脈内	2、20、200 $\mu$ g/kg	作用なし
	5. 痙攣増強作用 (電撃痙攣) (ペンテタゾール痙攣)	マウス♂ (10)	静脈内	2、20、200 $\mu$ g/kg	200 $\mu$ g/kg 群でわずかに増強傾向
		マウス♂ (10)	静脈内	2、20、200 $\mu$ g/kg	作用なし
	6. 痛覚に及ぼす影響 (Haffner 法) (酢酸 writhing 法)	マウス♂ (10)	静脈内	2、20、200 $\mu$ g/kg	作用なし
		マウス♂ (10)	静脈内	2、20、200 $\mu$ g/kg	作用なし
	7. 体温に及ぼす影響	マウス♂ (6)	静脈内	2、20、200 $\mu$ g/kg	作用なし

試験項目	動物種 (n)	適用経路	投与量又は濃度	試験成績	
自律神経及び平滑筋に及ぼす影響	8. 摘出回腸に対する作用 (自動運動) (ACh, Hist, BaCl <sub>2</sub> 収縮に対する作用)	モルモット ♂ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-9</sup> 、1×10 <sup>-8</sup> 、 1×10 <sup>-7</sup> 、1×10 <sup>-6</sup> M	1×10 <sup>-7</sup> M 以上で対照に比し有意な運動亢進
		モルモット ♂ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-9</sup> 、1×10 <sup>-8</sup> 、 1×10 <sup>-7</sup> 、1×10 <sup>-6</sup> M	作用なし
	9. 摘出血管(胸部大動脈)に対する作用 (単独作用) (NE 収縮に対する作用)	モルモット ♂ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-9</sup> 、1×10 <sup>-8</sup> 、 1×10 <sup>-7</sup> 、1×10 <sup>-6</sup> M	1×10 <sup>-8</sup> 及び1×10 <sup>-6</sup> Mで対照に比し有意な収縮
		モルモット ♂ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-9</sup> 、1×10 <sup>-8</sup> 、 1×10 <sup>-7</sup> 、1×10 <sup>-6</sup> M	作用なし
	10. 摘出気管に対する作用 (単独作用) (Hist 収縮に対する作用)	モルモット ♂ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-9</sup> 、1×10 <sup>-8</sup> 、 1×10 <sup>-7</sup> 、1×10 <sup>-6</sup> M	1×10 <sup>-7</sup> Mで軽度の、1×10 <sup>-6</sup> Mで対照に比し有意な収縮
		モルモット ♂ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-9</sup> 、1×10 <sup>-8</sup> 、 1×10 <sup>-7</sup> 、1×10 <sup>-6</sup> M	1×10 <sup>-6</sup> Mで軽度の増強
	11. 摘出胃条片に対する作用 (単独作用) (セトニ収縮に対する作用)	ラット ♂ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-9</sup> 、1×10 <sup>-8</sup> 、 1×10 <sup>-7</sup> 、1×10 <sup>-6</sup> M	1×10 <sup>-7</sup> M 以上で対照に比し有意な収縮
		ラット ♂ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-9</sup> 、1×10 <sup>-8</sup> 、 1×10 <sup>-7</sup> 、1×10 <sup>-6</sup> M	1×10 <sup>-7</sup> M 以上でごく軽度の増強傾向
	12. 摘出子宮(非妊娠)に対する作用 (自動運動) (オキトシン収縮に対する作用)	ラット ♀ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-10</sup> 、1×10 <sup>-9</sup> 、 1×10 <sup>-8</sup> 、1×10 <sup>-7</sup> 、 1×10 <sup>-6</sup> M	1×10 <sup>-8</sup> M 以上で全例に運動亢進
		ラット ♀ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-10</sup> 、1×10 <sup>-9</sup> 、 1×10 <sup>-8</sup> 、1×10 <sup>-7</sup> 、 1×10 <sup>-6</sup> M	1×10 <sup>-8</sup> M 以上で対照に比し有意な増強
	13. 摘出子宮(妊娠)に対する作用 (自動運動) (オキトシン収縮に対する作用)	ラット ♀ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-10</sup> 、1×10 <sup>-9</sup> 、 1×10 <sup>-8</sup> 、1×10 <sup>-7</sup> 、 1×10 <sup>-6</sup> M	1×10 <sup>-8</sup> M 以上で全例に運動亢進
		ラット ♀ (5)	<i>in vitro</i>	1×10 <sup>-10</sup> 、1×10 <sup>-9</sup> 、 1×10 <sup>-8</sup> 、1×10 <sup>-7</sup> 、 1×10 <sup>-6</sup> M	1×10 <sup>-7</sup> M 以上でごく軽度の増強傾向
	14. 生体位子宮(妊娠)に対する作用(自動運動)	ラット ♀ (5)	静脈内	1、2、20、200 µg/kg	2 µg/kg で2/5に、20 µg/kg 以上で全例に運動亢進

試験項目		動物種 (n)	適用経路	投与量又は濃度	試験成績
循環器系及び呼吸に及ぼす影響	15. 呼吸・血圧及び心拍数に及ぼす影響 (無麻酔)	サル♂♀ (♂2♀2)	静脈内	1、10、100、500 μg/kg	用量依存的な呼吸数及び心拍数の増加、100 μg/kg で T 波の振幅増加が認められた。動脈圧には作用なし
	(ペンタバルビタル麻酔下)	サル♂♀ (♂4♀3)	静脈内	0.6、2、6 μg/kg	心拍出量、一回拍出量、心仕事量は 2 μg/kg 以上で、動脈圧、心拍数、気道抵抗、呼吸数は 6 μg/kg 以上でそれぞれ対照に比し有意に増加した。
	16. 諸臓器血流量に及ぼす影響 (ペンタバルビタル麻酔下)	サル♂♀ (♂4♀3)	静脈内	0.6、2、6 μg/kg	心臓の各組織、横隔膜、呼吸筋、前頭葉、前頂葉、側頭葉、幽門、回腸、胆嚢、下垂体、精巣、精巣上体では 6 μg/kg で、虹彩、膀胱、副腎では 2 μg/kg 以上で血流量の有意な増加が、また肺では 2 μg/kg 以上で血流量の有意な低下が認められた。
	17. 摘出心房に対する作用 (単独作用)	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-10}$ 、 $1 \times 10^{-9}$ 、 $1 \times 10^{-8}$ 、 $1 \times 10^{-7}$ 、 $1 \times 10^{-6}$ M	$1 \times 10^{-7}$ M 以上で濃度依存的かつ対照に比し有意な収縮力の増強、 $1 \times 10^{-6}$ M で軽度の拍動数の増加
(イソプロレノール収縮に対する作用)	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-10}$ 、 $1 \times 10^{-9}$ 、 $1 \times 10^{-8}$ 、 $1 \times 10^{-7}$ 、 $1 \times 10^{-6}$ M	$1 \times 10^{-6}$ M で対照に比し有意な収縮力の増強。拍動数には影響なし。	
18. 消化器系に及ぼす影響 (小腸輸送能：炭末法)	マウス♂ (10)	静脈内	2、20、200 μg/kg	作用なし	
19. 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (尿量, 尿 pH, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> )	ラット♂ (8)	静脈内	2、20、200 μg/kg	作用なし	
20. 血液に及ぼす影響 (血液凝固系に及ぼす影響) (血小板凝集能に及ぼす影響) (溶血に及ぼす影響)	ウサギ♂ (5)	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-9}$ 、 $1 \times 10^{-8}$ 、 $1 \times 10^{-7}$ 、 $1 \times 10^{-6}$ M	作用なし	
	ウサギ♂ (5)	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-9}$ 、 $1 \times 10^{-8}$ 、 $1 \times 10^{-7}$ 、 $1 \times 10^{-6}$ M	作用なし	
	ウサギ♂ (5)	<i>in vitro</i>	$1 \times 10^{-9}$ 、 $1 \times 10^{-8}$ 、 $1 \times 10^{-7}$ 、 $1 \times 10^{-6}$ M	作用なし	
代謝物	21. 心拍数、動脈圧、呼吸数、血液 (PO <sub>2</sub> , PCO <sub>2</sub> , pH) (無麻酔) PhXAF40 PhXCF3 PhXB86	ウサギ (20)	静脈内	0.05、0.5、5、50 μg/kg	いずれの代謝物も各項目に有意な作用なし

### (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<sup>37)</sup>

ラット、マウスでは静脈内及び経口投与で、イヌ（雄）では静脈内投与で検討した。いずれの試験においても死亡例はまったくみられなかった。マウス及びラットの静脈内投与では一般症状、剖検所見等にも特に異常はみられず、経口投与ではマウスのみ外陰部の湿りや下痢症状がみられたが、いずれも投与後3日以内に消失した。イヌでは本剤の薬理作用に起因すると考えられる症状（縮瞳、流涎、下痢等）が投与直後よりみられたものの、いずれも早期（投与後5時間以内）に回復した。LD<sub>50</sub>値又は概略の致死量は、マウス及びラットの静脈内投与で2.0mg/kg以上、経口投与で50mg/kg以上、イヌの静脈内投与では680µg/kg以上であった。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>38)</sup>

#### 1) 亜急性毒性試験

ラット、イヌを用いて静脈内への13週間の反復投与にて検討した。ラットでは5、35及び250µg/kg/日、イヌでは1、10及び100µg/kg/日で実施した。ラットでは投与開始後6～12週目の時点で、最高用量の250µg/kg/日群のみ数例の死亡がみられた。一般症状及び病理組織所見のうち本剤投与に起因すると考えられる変化は、いずれも250µg/kg/日群でのみ観察された。1つは雄でみられた前立腺の機能亢進とそれに伴って起こったと思われる前立腺の対体重比の増加及び雌でみられた高頻度かつ重度の胃腺拡張であった。これらはいずれも本剤の薬理作用に起因する毒性変化と考えられた。一方、イヌでは本剤の投与に起因すると考えられる死亡例は認められず、一般症状で用量依存的かつ一過性の流涎及び縮瞳が10µg/kg/日以上で、また100µg/kg/日群で投与後30分に一過性の心拍数増加がみられた。これらはいずれも本剤の薬理作用に起因する毒性変化と考えられた。したがって、13週間反復静脈内投与における無毒性量は、ラットでは雌雄ともに35µg/kg/日、イヌは雌雄ともに1µg/kg/日と判断された。

#### 2) 慢性毒性

サル及びウサギを用いて52週間の反復点眼にて検討した。

サルでは最初に20、50及び100µg/眼/日で実施したところ、本剤の投与に起因するような死亡例や全身に対する毒性変化はまったく認められなかったが、投与部位の眼球においては、全群で虹彩の色素増加及び眼瞼裂の開大が観察された。これらはいずれも用量依存性はみられず、点眼後8又は12週より観察され、試験期間終了まで継続して観察された。その後26～30週の回復性試験を実施し、症状の推移を検討したところ、眼瞼裂の開大は回復期間中に消失したが、虹彩の色素増加はいずれも改善がみとめられなかった。色素の増加が観察された虹彩組織について詳細な病理学的検討を行ったところ、虹彩の間質において樹枝状メラノサイトの色素増加がみられたが、メラノサイトの数やその形態に異常はみられなかった。その他の眼科学的検査及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。また、これらの変化を更に検討するために、点眼用量を2及び6µg/kg/日に下げ、同様の52週間反復点眼試験を実施したところ、虹彩の色素増加は両用量群で、眼瞼裂の開大は6µg/kg/日で観察された。

ウサギでは10、30及び100µg/kg/日で実施したところ、本剤の投与に起因するような死亡例及び全身に対する毒性変化はみられず、サルでみられたような虹彩や眼瞼における変化も観察されなかった。唯一本剤の投与に起因すると考えられる変化は、30µg/kg/日以上で用量依存的にみられた一過性の眼圧上昇のみであった。従って、52週間点眼における無毒性量は、全身に対してはサル及びウサギで100µg/眼/日、一方、眼球に対してはサルでは2µg/眼/日未満、ウサギでは10µg/眼/日と判断された。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>39)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラットを用いた不定期 DNA 合成試験により検討した。その結果、本剤は染色体異常試験でラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の非存在下の細胞分裂抑制が認められる高濃度でのみ、染色分体を中心とした構造異常を誘発した。しかし、薬物代謝酵素系の有無にかかわらず、復帰突然変異コロニー数を増加させなかった。また、遺伝子突然変異試験、小核試験及び不定期 DNA 合成試験においても陰性であった。

### (4) がん原性試験<sup>40)</sup>

マウスを用い 88 週間 (雄) 又は 92 週間 (雌)、ラットでは 104 週間 (雄)、97 週間 (雌)、各々 2、20 及び 200  $\mu$ g/kg の用量で強制経口投与にて検討した結果、マウス、ラットとものがん原性を示唆する腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>41)</sup>

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験は雌雄のラットに対し、5、35 及び 250  $\mu$ g/kg の用量で実施した。F<sub>0</sub> では 250  $\mu$ g/kg 群の雄で死亡例がみられたが、F<sub>0</sub> 雌雄の生殖機能及び F<sub>1</sub> 胎児の致死作用、催奇形性作用及び胎内発育に対しては本剤投与の影響は認められなかった。従って、F<sub>0</sub> 生殖能に対する無毒性量及び F<sub>1</sub> 胎児に対する無毒性量はともに 250  $\mu$ g/kg と判断された。

#### 2) 器官形成期投与試験

器官形成期投与試験は、ラットでは 5、50 及び 250  $\mu$ g/kg、ウサギでは 0.2、1 及び 5  $\mu$ g/kg の用量で実施された。ラットでは F<sub>0</sub> の平均摂取量の低値が 250  $\mu$ g/kg 群でみられたが、妊娠の維持及び分娩に投与の影響はみられず、また F<sub>1</sub> 胎児の致死作用、催奇形性作用及び胎内発育に及ぼす影響も認められなかった。

従って、ラットでは F<sub>0</sub> の生殖に対する無毒性量及び F<sub>1</sub> 胎児に対する無毒性量はともに 250  $\mu$ g/kg と判断された。ウサギでは F<sub>0</sub> で投与に関連した死亡及び一般症状の異常はみられなかった。5  $\mu$ g/kg 群で体重増加抑制及び摂取量の低下が認められ、これらはこの群における胎児の損失率の増加と一致がみられた。F<sub>1</sub> 胎児でも 5  $\mu$ g/kg 群で後期吸収胚及び流産の発生率の増加、胎児体重の減少が認められたが、1  $\mu$ g/kg 群ではこのような胚、胎児に対する毒性はみられなかった。また、催奇形性はいずれの用量でも認められなかった。従って、ウサギでは F<sub>0</sub> の生殖に対する無毒性量及び F<sub>1</sub> 胎児に対する無毒性量はともに 1  $\mu$ g/kg と判断された。

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験

周産期及び授乳期投与試験の投与期間は、通常器官形成期終了から離乳期までとあるが、今回は妊娠 6 日目から投与を開始し、器官形成期を含めた形で、ラットを用い 1、3 及び 10  $\mu$ g/kg の用量で検討された。F<sub>0</sub> には妊娠及び哺育期間を通じ投与による影響はみられず、F<sub>1</sub> 胎児の同腹児数、生存率、F<sub>1</sub> 出生児の生後の成長及び発達 (形態、機能及び行動)、生殖機能、更に F<sub>2</sub> 胎児に対しても投与の影響は認められなかった。従って、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 出生児に対する無毒性量は 10  $\mu$ g/kg と判断された。

(6) 局所刺激性試験<sup>42)</sup>

1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

本剤の 35 及び 100  $\mu$ g/mL 点眼液によって皮膚に病理学的な障害は認められず、無刺激物又は軽度の刺激物と判定された。

2) 眼刺激試験 (ウサギ)

本剤の 925  $\mu$ g/mL 点眼液 4 週間投与により眼刺激症状の徴候は認められず、眼局所における肉眼的又は顕微鏡的検査でも特に異常は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性<sup>43)</sup>

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー試験及び同種 PCA 試験、更にマウス、ラットを用いた異種 PCA 試験により検討したところ、いずれの試験も陰性であり、本剤には抗原性がないことが確認された。また、モルモットを用い 100  $\mu$ g/mL 点眼液の皮膚感作性について検討した結果、皮膚過敏症反応の誘発は認められなかった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：キサラタン点眼液 0.005% 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

有効期間：3年  
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 3. 包装状態での貯法

貯 法：2～8℃  
（「X-4. 取扱い上の注意」の項参照）

### 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：有り  
くすりのしおり：有り  
その他の患者向け資材：「キサラタン点眼液 0.005%をお使いの患者さんご家族の方へ」（「X III-2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし  
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、カルテオロール塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩等

### 7. 国際誕生年月日

1996年6月5日（米国）

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
キサラタン点眼液 0.005%	2009年6月26日	22100AMX01355	2009年9月25日	2009年11月18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

再審査結果通知日：2008年12月19日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1999年3月12日～2005年3月11日（終了）

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掲示事項等（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。

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
キサラタン点眼液 0.005%	1319739Q1037	1319739Q1037	102248303	620224801

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：臨床試験成績のまとめ（安全性）
- 2) 社内資料：配合変化試験
- 3) Nagasubramanian, S. et al. : *Ophthalmol.* 1993 ; 100 (9) : 1305-1311 (PMID : 8371916)
- 4) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床. 1995 ; 29 (16) : 4071-4084
- 5) 三嶋 弘ほか：基礎と臨床. 1995 ; 29 (16) : 4085-4099
- 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：眼科臨床医報. 1996 ; 90 (5) : 607-615
- 9) 三嶋 弘ほか：眼科臨床医報. 1996 ; 90 (5) : 616
- 10) 北澤 克明ほか：臨床眼. 2006 ; 60 (13) : 2047
- 11) Kennedy, I. et al. : *Prostaglandins.* 1982 ; 24 (5) : 667-689 (PMID : 6131499)
- 12) Coleman, R. A. et al. : *Trends In Autonomic Pharmacology* Kalsner, S. ed. Volume3 Taylor & Francis : 1985 ; 35
- 13) 高橋 倫也ほか：新薬と臨床. 1996 ; 45 (1) : 76-82
- 14) 社内資料：正常眼圧動物モデルにおける眼圧下降作用（サル、ウサギ、ネコ）
- 15) 社内資料：高眼圧動物モデルにおける眼圧下降作用（サル、ウサギ）
- 16) 社内資料：健常成人における薬物動態（海外データ）
- 17) Basu, S. et al. : *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1994 ; 50 (4) : 161-168 (PMID : 8022849)
- 18) 社内資料：胎児への移行性（ラット）
- 19) 社内資料：乳汁中への移行性（ラット）
- 20) 社内資料：房水中への移行性（海外データ）
- 21) 社内資料：組織への移行性（サル）
- 22) 社内資料：代謝物の活性の検討（ネコ）
- 23) 社内資料：使用成績調査
- 24) Ayyala, R. S. et al. : *Am J Ophthalmol.* 1998 ; 126 (4) : 602-604 (PMID : 9780112)
- 25) Warwar, R. E. et al. : *Ophthalmol.* 1998 ; 105 (2) : 263-268 (PMID : 9479285)
- 26) Hedner, J. et al. : *Surv Ophthalmol.* 1997 ; 41 (Suppl. 2) : S111-S115 (PMID : 9154286)
- 27) 高瀬 一嘉：臨床眼科. 2001 ; 55 (6) : 1155
- 28) Deai, T. et al. : *Cornea.* 2004 ; 23 (2) : 125-128 (PMID : 15075880)
- 29) Stewart, W. C. et al. : *Am J Ophthalmol.* 2001 ; 131 (3) : 339-344 (PMID : 11239866)
- 30) Herndon, L. W. et al. : *Arch Ophthalmol.* 2002 ; 120 (6) : 847-849 (PMID : 12049597)
- 31) 大橋 裕一ほか：眼科 *New Insight.* 1994 ; 24
- 32) 柴本 勝ほか：医薬ジャーナル. 1987 ; 23 (9) : 1845
- 33) Chapman, J. M. et al. : *Arch Ophthalmol.* 1990 ; 108 (2) : 244-246 (PMID : 2302109)
- 34) Sibley, M. J. : *Int Ophthalmol Clin.* 1989 ; 29 (3) : 151-152 (PMID : 2666330)
- 35) 大橋 裕一ほか：眼科 *New Insight.* 1994 ; 36
- 36) 社内資料：一般薬理
- 37) 社内資料：単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）
- 38) 社内資料：反復投与毒性試験（ラット、イヌ、サル、ウサギ）
- 39) 社内資料：変異原性
- 40) 社内資料：がん原性（マウス、ラット）
- 41) 社内資料：生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）
- 42) 社内資料：局所刺激性（ウサギ）
- 43) 社内資料：抗原性（モルモット、ラット、マウス）

## 2. その他の参考文献

- 1) 社内資料：配合変化試験

---

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

1996年6月にアメリカにて世界で最初の承認を取得して以来、2021年8月現在、イギリス、カナダ、ドイツ、イタリア、フランス等、約130カ国で販売されている。

#### 外国におけるラタノプロスト点眼液の主な承認、販売状況

(2021年8月現在)

国名	商品名	剤型	承認年月日	販売年月日
アメリカ(*)	Xalatan	点眼剤	1996年 6月 5日	1996年 12月 1日
スウェーデン			1996年 7月 18日	1997年 9月 1日
イギリス			1996年 12月 16日	1997年 4月 1日
ブラジル			1997年 3月 11日	1997年 7月 21日
アルゼンチン			1997年 3月 20日	1997年 9月 1日
ハンガリー			1997年 6月 2日	1997年 11月 28日
オランダ			1997年 6月 10日	1997年 9月 27日
カナダ			1997年 6月 17日	1997年 7月 28日
ドイツ			1997年 6月 30日	1997年 7月 2日
フランス			1997年 7月 24日	1997年 9月 15日

(\*) IBD (International Birth Date) の国

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

日本における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

#### 9.4 生殖能を有する者

設定されていない

#### 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（5.0 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ている。

#### 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of XALATAN administration in pregnant women to inform drug-associated risks.</p> <p>In animal reproduction studies, intravenous (IV) administration of latanoprost to pregnant rabbits and rats throughout the period of organogenesis produced malformations, embryofetal lethality and spontaneous abortion at clinically relevant doses.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. However, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2 to 4%, and of miscarriage is 15 to 20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p> <p>Embryofetal studies were conducted in pregnant rabbits administered latanoprost daily by IV injection on gestation days 6 through 18, to target the period of organogenesis. A no observed adverse effect level (NOAEL) was not established for rabbit developmental toxicity. Post-implantation loss due to late resorption was shown as doses <math>\geq 0.2</math> mcg/kg/day (equivalent to 1.3 times the maximum recommended human ophthalmic dose [RHOD], on a mg/m<sup>2</sup> basis, assuming 100% absorption). Spina bifida and abortion occurred at 5 mcg/kg/day (equivalent to 32 times the maximum RHOD). Total litter loss due to early resorption was observed at doses <math>\geq 50</math> mcg/kg/day (324 times the maximum RHOD). Transient signs of maternal toxicity were observed after IV dosing (increased breathing, muscle tremors, slight motor incoordination) at 300 mcg/kg/day (1946 times the maximum RHOD). No maternal toxicity was observed at doses up to 50 mcg/kg/day.</p> <p>Embryofetal studies were conducted in pregnant rats administered latanoprost daily by IV injection on gestation days 6 through 15, to target the period of</p>

	<p>organogenesis. A NOAEL for rat developmental toxicity was not established. Cleft palate was observed at 1 mcg/kg (equivalent to 3.2 times the maximum RHOD, on a mg/m<sup>2</sup> basis, assuming 100% absorption). Brain porencephalic cyst(s) were observed ≥50 mcg/kg (162 times the maximum RHOD). Skeletal anomalies were observed at 250 mcg/kg (811 times the maximum RHOD). No maternal toxicity was detectable at 250 mcg/kg/day.</p> <p>Prenatal and postnatal development was assessed in rats. Pregnant rats were administered latanoprost daily by IV injection from gestation day 15, through delivery, until weaning (lactation Day 21). No adverse effects on rat offspring were observed at doses up to 10 mcg/kg/day (32 times the maximum RHOD, on a mg/m<sup>2</sup> basis, assuming 100% absorption). At 100 mcg/kg/day (324 times the maximum RHOD), maternal deaths and pup mortality occurred.</p> <p><b>8.2 Lactation</b>  <u>Risk Summary</u>  It is not known whether this drug or its metabolites are excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when XALATAN is administered to a nursing woman.  The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XALATAN and any potential adverse effects on the breastfed child from XALATAN.</p>
オーストラリアの分類 (2023年3月)	<p>Pregnancy Category : B3  (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)</p> <p>&lt;分類の概要 : Pregnancy Category B3&gt;  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.</p>

## (2) 小児に関する海外情報

日本における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

### 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国のSPC (2022年6月)	<b>Paediatric population</b> Efficacy and safety data in the age group <1 year (4 patients) are very limited. No data are available for preterm infants (less than 36 weeks gestational age). In children from 0 to <3 years old that mainly suffer from primary congenital glaucoma (PCG), surgery (e.g. trabeculotomy/goniotomy) remains the first line treatment. Long-term safety in children has not yet been established.

## XIII. 備考

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。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

### 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

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

「キサラタン点眼液 0.005%をお使いの患者さんとご家族の方へ」

#### 他の点眼剤との配合変化<sup>1)</sup>

ラタノプロストと他剤 11 品目を 1 : 1 (容量比) で配合し、室温で 24 時間保存し、1、3、6、24 時間後に外観、pH 及びラタノプロストの残存率を調べた。

その結果、インタールを除き、いずれの薬剤も変化は認められなかった。インタールとは配合直後に白濁が認められ、遠心分離で得られた沈殿の組成は、塩化ベンザルコニウムとインタールの有効成分であるクロモグリク酸ナトリウムの約 1 : 1 の混合物であった。塩化ベンザルコニウムは各種陰イオンとイオン複合体を形成して沈殿することが知られており、この沈殿物についても水に容易に溶解したことから、イオン複合体であると考えられた。

配合変化試験成績一覧表

配合点眼剤 (会社名)	キサラタン点眼液0.005%					
	試験項目	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
チモプトール 0.25% (萬有製薬)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.9	6.9	6.8	6.9	6.8
	ラタノプロスト残存率 (%)	100	103	104	112	112
チモプトール 0.5% (萬有製薬)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.9	7.0	6.9	6.9	6.9
	ラタノプロスト残存率 (%)	100	103	94	104	95
ミケラン2% (大塚製薬)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.8	6.9	6.8	6.8	6.8
	ラタノプロスト残存率 (%)	100	102	95	105	104

配合点眼剤 (会社名)	キサラン点眼液0.005%					
	試験項目	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
ベントス1% (科研製薬)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	7.0	7.1	7.0	7.0	7.0
	ラタノプロスト残存率 (%)	100	101	96	107	101
ピバレフリン 0.1% (参天製薬)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.9	6.9	6.8	6.9	6.8
	ラタノプロスト残存率 (%)	100	98	100	98	98
エピスタ (千寿製薬)	外観	微黄色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	8.2	8.1	8.1	8.0	8.1
	ラタノプロスト残存率 (%)	100	93	102	93	103
サンピロ2% (参天製薬)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.3	6.3	6.3	6.3	6.4
	ラタノプロスト残存率 (%)	100	96	103	92	97
ミドリンM (参天製薬)	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
	ラタノプロスト残存率 (%)	100	99	91	98	100
サンコバ (参天製薬)	外観	淡紅色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8
	ラタノプロスト残存率 (%)	100	105	97	94	107
タリビッド (参天製薬)	外観	微黄色澄明の液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.7	6.8	6.8	6.8	6.8
	ラタノプロスト残存率 (%)	100	98	102	106	100
インタール (ファイソフズ ー藤沢)	外観	白濁した	-	-	-	-
	pH	-	-	-	-	-
	ラタノプロスト残存率 (%)	-	-	-	-	-

注) - : 測定せず

※薬剤名及び会社名は配合変化試験実施時のものである。

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

---

ヴィアトリス製薬合同会社　メディカルインフォメーション部  
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号  
フリーダイヤル　0120-419-043

**製造販売元**

---

ヴィアトリス製薬合同会社  
〒106-0041　東京都港区麻布台一丁目3番1号

