

貯 法:室温保存

有効期間:3年

プロスタグランジンF_{2α}誘導体

緑内障・高眼圧症治療剤

ラタノプロスト点眼液

ラタノプロスト点眼液0.005%「ニットー」**Latanoprost Ophthalmic Solution 0.005%「NITTO」**処方箋医薬品^注

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22200AMX00050000
販売開始	2010年5月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ラタノプロスト点眼液0.005%「ニットー」
有効成分	1mL中 ラタノプロスト 50μg
添加剤	ベンザルコニウム塩化物、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、ポリソルベート80、等張化剤、pH調節剤

3.2 製剤の性状

pH	6.5～6.9
浸透圧比	0.9～1.0
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

4. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

6. 用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(妊娠ウサギ)における器官形成期投与試験において、臨床用量の約80倍量(5.0μg/kg/日)を静脈内投与したことにより、流産及び後期吸収胚の発現率増加、胎児体重の減少が認められている。

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。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用**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 ピマトプロスト等	眼圧上昇がみられたとの報告がある ^{1),2)} 。	機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用**11.1.1 虹彩色素沈着(2.37%^注)**

患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。[8.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上		5%未満	頻度不明
	結膜	結膜充血	結膜炎、眼脂、結膜濾胞	偽眼類天疱瘡
眼	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

	5%以上	5%未満	頻度不明
眼	その他	しみる等の眼刺激症状、そう痒感、眼痛、霧視、前房細胞析出、流涙、睫毛の異常(睫毛が濃く、太く、長くなる)、異物感等の眼の異常感	嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下、接触性皮膚炎、羞明
循環器			動悸、狭心症
その他		頭痛、そう痒感、咽頭違和感、嘔気、めまい、胸痛	喘息、筋肉痛、関節痛、発疹

注) 使用成績調査を含む

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、患眼を開眼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・ 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。

15. その他の注意

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラタノプロストをサルに静脈内投与(2μg/kg)すると一過性の気道抵抗の増加が起こった。しかし、臨床用量(1.5μg/眼)の7倍量のラタノプロストを中等度の気管支喘息患者11例に点眼した場合、肺機能に影響はなかったとの報告がある。[9.1.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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

16.3 分布

16.3.1 房水中濃度

白内障手術を受ける患者(外国人)に0.005%ラタノプロスト点眼液30μLを片眼に点眼したとき、ラタノプロスト遊離酸の房水中濃度は、点眼約2.5時間後に最高濃度32.6ng/mLに達し、24時間後には0.2ng/mLに低下した³⁾。

16.3.2 眼組織移行(サル)

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

16.5 排泄

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相試験

全国35施設で実施された二重盲検比較試験において、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する改善率は、87.5%(70/80)であった⁵⁾。

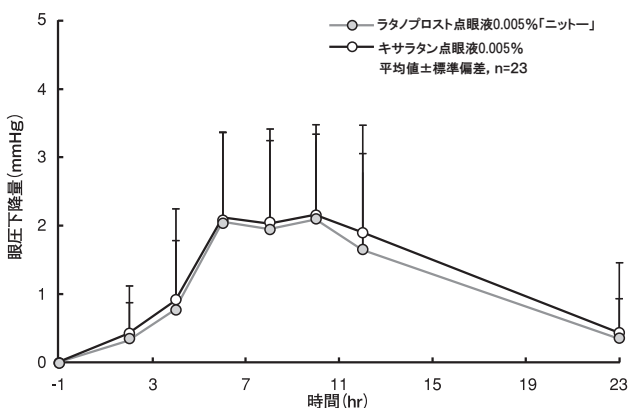
17.3 その他

17.3.1 生物学的同等性試験

ラタノプロスト点眼液0.005%「ニットー」とキサラン点眼液0.005%を2剤2期によるクロスオーバー法によりそれぞれ1滴を健康成人男子に単回点眼投与し、点眼前後における最大眼圧差及び眼圧下降-時間曲線下面積を判定パラメータとして統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁶⁾。

項目	ラタノプロスト点眼液0.005%「ニットー」	キサラン点眼液0.005%
最大眼圧差(mmHg)	2.91±1.11	2.86±1.20
眼圧下降-時間曲線下面積(mmHg・hr)	26.72±17.18	29.85±22.75

(平均値±標準偏差, n=23)



最大眼圧差並びに眼圧下降-時間曲線下面積のパラメータは、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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラタノプロストの眼圧下降作用は、房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜流出経路からの流出を促進することによりもたらされると考えられている⁷⁾。

18.2 ぶどう膜強膜流出促進作用

18.2.1 サルのラタノプロスト点眼液後の房水動態を検討したところ、ぶどう膜強膜流出量は有意に増大した⁸⁾。

18.2.2 健康成人にラタノプロスト点眼液を単回点眼後、フルオロフォトメリーにより房水動態を検討したところ、ぶどう膜強膜流出量の増加が認められた⁷⁾。

18.3 眼圧下降作用

健康成人又は緑内障・高眼圧症患者にラタノプロスト点眼液を点眼した場合、瞳孔径、視力、血圧及び脈拍数に影響を及ぼさずことなく眼圧を下降させた^{9)~13)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ラタノプロスト(Latanoprost)

化学名: (+)-Isopropyl(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl] cyclopentyl]-5-heptenoate

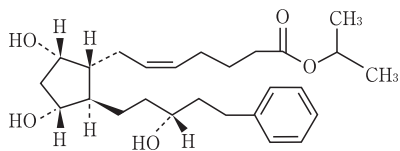
分子式: C₂₆H₄₀O₅

分子量: 432.59

性状: ラタノプロストは無色～微黄色の粘稠性のある液である。

アセトニトリルに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)又は酢酸エチルに溶けやすく、ヘキサンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式:



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。

22. 包装

2.5mL×5本、2.5mL×10本

23. 主要文献

- 1) Stewart WC, et al.: Am J Ophthalmol. 2001;131(3):339-344
- 2) Herndon LW, et al.: Arch Ophthalmol. 2002;120(6):847-849
- 3) Sjöquist B, et al.: Surv Ophthalmol. 2002;47:S6-S12
- 4) Sjöquist B, et al.: Arzneimittelforschung. 1999;49:240-249
- 5) 三嶋弘ほか: 眼科臨床医報. 1996;90(5):607-615
- 6) 社内資料: ラタノプロスト点眼液0.005%「ニットー」の生物学的同等性試験
- 7) 高松倫也ほか: 新薬と臨床. 1996;45(1):76-82
- 8) 野村俊治ほか: 日本薬理学雑誌. 2000;115:280-286
- 9) 三嶋弘ほか: 基礎と臨床. 1995;29(16):4271-4285
- 10) 三嶋弘ほか: 眼科臨床医報. 1996;90(4):465-469
- 11) 三嶋弘ほか: 基礎と臨床. 1995;29(16):4071-4084
- 12) 三嶋弘ほか: 基礎と臨床. 1995;29(16):4085-4099
- 13) 三嶋弘ほか: 眼科臨床医報. 1996;90(3):312-316

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日東メディック株式会社 おくすり相談窓口
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24
電話: 03-3523-0345
FAX: 03-3523-0346

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日東メディック株式会社
富山県富山市八尾町保内1-14-1