

ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」

-配合変化試験に関する資料-

販売元 ニプロ株式会社
製造販売元 東亜薬品株式会社

I. 目的

ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」と他の点眼薬を併用した場合、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する。

II. 方法

1. 検体

試験製剤 ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」

対象製剤 [表 1] に示す。

[表 1] 対象製剤

No.	製品名	メーカー
1	チモプトール点眼液 0.5%	万有製薬（株）
2	チモプトール XE 点眼液 0.5%	万有製薬（株）
3	ミケラン点眼液 2%	大塚製薬（株）
4	トルソプト点眼液 1%	万有製薬（株）
5	エイゾプト懸濁性点眼液 1%	日本アルコン（株）
6	クラビット点眼液 0.5%	参天製薬（株）
7	パタノール点眼液 0.1%	日本アルコン（株）
8	インタール点眼液 2%	アステラス製薬（株）
9	ブロナック点眼液 0.1%	千寿製薬（株）
10	ピバレフリン点眼液 0.1%	参天製薬（株）
11	サンピロ点眼液 2%	参天製薬（株）
12	ミドリリン M 点眼液 0.4%	参天製薬（株）
13	サンコバ点眼液 0.02%	参天製薬（株）
14	ミケラン LA 点眼液 2%	大塚製薬（株）
15	ベガモックス点眼液 0.5%	日本アルコン（株）
16	ガチフロ点眼液 0.3%	千寿製薬（株）
17	タリビッド点眼液 0.3%	参天製薬（株）
18	リザベン点眼液 0.5%	キッセイ薬品工業（株）
19	リボスチン点眼液 0.025%	ヤンセンファーマ（株）
20	ザジテン点眼液 0.05%	ノバルティスファーマ（株）
21	リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%	塩野義製薬（株）
22	フルメトロン点眼液 0.1%	参天製薬（株）
23	サンテゾーン点眼液 (0.1%)	参天製薬（株）
24	ジクロード点眼液 0.1%	わかもと製薬（株）
25	ニフラン点眼液 0.1%	千寿製薬（株）
26	カリユニ点眼液 0.005%	参天製薬（株）
27	ヒアレイン点眼液 0.1%	参天製薬（株）

2. 測定ポイント及び測定項目

各測定ポイントでの測定項目を〔表 2〕に示す.

〔表 2〕 測定項目

測定ポイント	測定項目
配合直後	外観, pH, 浸透圧比, 含量
30 分後	外観, pH
1 時間後	外観, pH
24 時間後	外観, pH, 浸透圧比, 含量

3. 試験方法

試験製剤と対象製剤を 1 : 1 の割合で配合した液を試料とする.

配合直後及び 30 分, 1 時間, 24 時間室温にて静置後に外観の観察及び pH を測定する. 配合直後及び 24 時間後の試料については浸透圧及び含量を測定する. 試験製剤と生理食塩液を 1 : 1 の割合で配合した液を対照液とし, 対照液に対する含量を求める.

Ⅲ. 結果

[表 3] ～ [表 5] に試験結果を示す.

[表 3] 配合変化試験結果-1

対象製剤	試験項目	配合直後	30 分後	1 時間後	24 時間後
チモプトール 点眼液 0.5%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.79	6.78	6.77	6.79
	浸透圧比	0.98	—	—	0.98
	含量(残存率) (%)	98.5(100.0)	—	—	100.8(102.3)
チモプトール XE 点眼液 0.5%	外観	無色澄明 (ゲル状)	無色澄明 (ゲル状)	無色澄明 (ゲル状)	無色澄明 (ゲル状)
	pH	6.73	6.72	6.72	6.73
	浸透圧比	0.94	—	—	0.94
	含量(残存率) (%)	96.1(100.0)	—	—	99.0(103.0)
ミケラン 点眼液 2%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.70	6.67	6.69	6.69
	浸透圧比	0.98	—	—	0.98
	含量(残存率) (%)	98.1(100.0)	—	—	101.0(103.0)
トルソプト 点眼液 1%	外観	無色澄明 (わずかに粘性)	無色澄明 (わずかに粘性)	無色澄明 (わずかに粘性)	無色澄明 (わずかに粘性)
	pH	6.45	6.44	6.44	6.44
	浸透圧比	0.96	—	—	0.96
	含量(残存率) (%)	102.1(100.0)	—	—	103.3(101.2)
エイゾプト 懸濁性点眼液 1%	外観*	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁
	pH	6.81	6.79	6.79	6.80
	浸透圧比	0.97	—	—	0.96
	含量(残存率) (%)	95.2(100.0)	—	—	98.4(103.4)
クラビット 点眼液 0.5%	外観*	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
	pH	6.67	6.68	6.68	6.67
	浸透圧比	0.99	—	—	0.99
	含量(残存率) (%)	96.8(100.0)	—	—	99.4(102.7)
パタノール 点眼液 0.1%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.80	6.80	6.80	6.80
	浸透圧比	0.98	—	—	0.97
	含量(残存率) (%)	100.0(100.0)	—	—	101.8(101.8)
インタール 点眼液 2%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.76	6.76	6.76	6.76
	浸透圧比	0.57	—	—	0.57
	含量(残存率) (%)	97.8(100.0)	—	—	100.8(103.1)
ブロナック 点眼液 0.1%	外観*	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	7.91	7.90	7.90	7.90
	浸透圧比	1.05	—	—	1.05
	含量(残存率) (%)	99.8(100.0)	—	—	100.0(100.2)

* 配合製品由来で白濁, または着色したもの

[表 4] 配合変化試験結果－2

対象製剤	試験項目	配合直後	30 分後	1 時間後	24 時間後
ピバレフリン 点眼液 0.1%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.68	6.68	6.68	6.68
	浸透圧比	1.00	－	－	1.01
	含量(残存率)(%)	98.5(100.0)	－	－	100.9(102.4)
サンピロ 点眼液 2%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.31	6.31	6.31	6.31
	浸透圧比	1.09	－	－	1.09
	含量(残存率)(%)	98.7(100.0)	－	－	100.2(101.5)
ミドリン M 点眼液 0.4%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.60	6.60	6.60	6.60
	浸透圧比	0.95	－	－	0.95
	含量(残存率)(%)	99.4(100.0)	－	－	101.1(101.7)
サンコバ 点眼液 0.02%	外観*	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
	pH	6.67	6.67	6.67	6.66
	浸透圧比	0.91	－	－	0.91
	含量(残存率)(%)	98.3(100.0)	－	－	101.1(102.8)
ミケラン LA 点眼液 2%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.71	6.70	6.71	6.69
	浸透圧比	0.96	－	－	0.95
	含量(残存率)(%)	98.1(100.0)	－	－	100.3(102.2)
ベガモックス 点眼液 0.5%	外観*	黄緑色澄明	黄緑色澄明	黄緑色澄明	黄緑色澄明
	pH	6.71	6.70	6.70	6.69
	浸透圧比	0.95	－	－	0.95
	含量(残存率)(%)	98.7(100.0)	－	－	100.2(101.5)
ガチフロ 点眼液 0.3%	外観*	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
	pH	6.64	6.64	6.64	6.63
	浸透圧比	0.95	－	－	0.95
	含量(残存率)(%)	101.7(100.0)	－	－	100.0(98.3)
タリビッド 点眼液 0.3%	外観*	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
	pH	6.69	6.69	6.69	6.68
	浸透圧比	0.99	－	－	0.99
	含量(残存率)(%)	102.1(100.0)	－	－	101.3(99.2)
リザベン 点眼液 0.5%	外観*	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
	pH	7.05	7.04	7.05	7.04
	浸透圧比	1.02	－	－	1.02
	含量(残存率)(%)	97.9(100.0)	－	－	96.6(98.7)

*配合製品由来の色により着色したもの

[表 5] 配合変化試験結果－3

対象製剤	試験項目	配合直後	30 分後	1 時間後	24 時間後
リボスチン 点眼液 0.025%	外観*	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁
	pH	6.87	6.86	6.85	6.87
	浸透圧比	2.16	－	－	2.15
	含量(残存率)(%)	102.6(100.0)	－	－	101.2(98.6)
ザジテン 点眼液 0.05%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.79	6.78	6.78	6.79
	浸透圧比	0.90	－	－	0.90
	含量(残存率)(%)	101.8(100.0)	－	－	102.9(101.1)
リンデロン 点眼・点耳・ 点鼻液 0.1%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.09	7.09	7.09	7.10
	浸透圧比	0.86	－	－	0.86
	含量(残存率)(%)	100.7(100.0)	－	－	98.7(98.0)
フルメトロン 点眼液 0.1%	外観*	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁	白色沈殿
	pH	6.80	6.80	6.81	6.80
	浸透圧比	0.96	－	－	0.96
	含量(残存率)(%)	100.9(100.0)	－	－	102.3(101.4)
サンテゾーン 点眼液 (0.1%)	外観	無色澄明	わずかに白濁	わずかに白濁	わずかに白濁
	pH	6.73	6.71	6.71	6.71
	浸透圧比	1.02	－	－	1.02
	含量(残存率)(%)	101.9(100.0)	－	－	101.0(99.1)
ジクロード 点眼液 0.1%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.97	6.97	6.97	6.98
	浸透圧比	1.07	－	－	1.07
	含量(残存率)(%)	102.0(100.0)	－	－	102.7(100.7)
ニフラン 点眼液 0.1%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	7.28	7.28	7.29	7.30
	浸透圧比	1.07	－	－	1.05
	含量(残存率)(%)	99.5(100.0)	－	－	98.5(99.0)
カリーユニ 点眼液 0.005%	外観*	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
	pH	6.77	6.76	6.78	6.79
	浸透圧比	1.00	－	－	0.99
	含量(残存率)(%)	100.8(100.0)	－	－	100.2(99.4)
ヒアレイン 点眼液 0.1%	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	pH	6.70	6.70	6.70	6.71
	浸透圧比	0.96	－	－	0.94
	含量(残存率)(%)	100.3(100.0)	－	－	100.3(100.0)

*配合製品由来で白濁，または着色したもの

IV. 考察

以上の結果より、ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」はチモプトール XE 点眼液 0.5%と配合したものについて、pH、浸透圧比、含量にいずれも変化は認められなかったが、外観においてゲル化が認められた。これは、チモプトール XE 点眼液 0.5%の製剤特性の影響によるものと推察された。また、サンテゾーン点眼液(0.1%)と配合したものについては、pH、浸透圧比、含量にいずれも変化は認められなかったが、外観において配合後 30 分経過するとわずかに白濁が認められた。ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」配合と同濃度のベンザルコニウム塩化物溶液とサンテゾーン点眼液(0.1%)を配合したところ同様の白濁が認められたことから、ラタノプロスト点眼液 0.005%「TOA」に配合されているベンザルコニウム塩化物の影響による可能性が高いと推察された。

チモプトール点眼液 0.5%, ミケラン点眼液 2%, トルソプト点眼液 1%, エイゾプト懸濁性点眼液 1%, クラビット点眼液 0.5%, パタノール点眼液 0.1%, インタール点眼液 2%, プロナック点眼液 0.1%, ピバレフリン点眼液 0.1%, サンピロ点眼液 2%, ミドリン M 点眼液 0.4%, サンコバ点眼液 0.02%, ミケラン LA 点眼液 2%, ベガモックス点眼液 0.5%, ガチフロ点眼液 0.3%, タリビット点眼液 0.3%, リザベン点眼液 0.5%, リボスチン点眼液 0.025%, ザジテン点眼液 0.05%, リンデロン点眼・点耳・点鼻液 0.1%, フルメトロン点眼液 0.1%, ジクロード点眼液 0.1%, ニフラン点眼液 0.1%, カリーユニ点眼液 0.005%, ヒアレイン点眼液 0.1%と配合したものについて、外観、pH、浸透圧比、含量にいずれも問題となる変化は認められず、配合変化は生じないと推察された。