2010年３月［改訂第５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（1998年９月）に準拠して作成

緑内障・高眼圧症治療剤

ミケランLA点眼液１％
ミケランLA点眼液２％

MIKELAN® LA OPHTHALMIC SOLUTION 1%·2%

カルテオロール塩酸塩持続性点眼液

剤　　形	ミケランＬＡ点眼液１％：水性点眼液 ミケランＬＡ点眼液２％：水性点眼液
規格・含量	ミケランＬＡ点眼液１％:1mL中 カルテオロール塩酸塩10mg ミケランＬＡ点眼液２％:1mL中 カルテオロール塩酸塩20mg
一般名	和名：カルテオロール塩酸塩（JAN） 洋名：Carteolol Hydrochloride（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年４月18日 薬価基準収載年月日：2007年６月８日 発売年月日：2007年７月３日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社 発売元：千寿製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先・ 電話番号・ＦＡＸ番号	Tel： Fax：

※本IFは2009年６月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第３小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

２．IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

３．IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として９ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年１月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

４．IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
１．開発の経緯 …… 1
２．製品の特徴及び有用性 …… 1

Ⅱ．名称に関する項目 …… 2
１．販 売 名 …… 2
(1) 和　　名 …… 2
(2) 洋　　名 …… 2
(3) 名称の由来 …… 2
２．一 般 名 …… 2
(1) 和　　名（命名法） …… 2
(2) 洋　　名（命名法） …… 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 …… 3
１．有効成分の規制区分 …… 3
２．物理化学的性質 …… 3
(1) 外観・性状 …… 3
(2) 溶 解 性 …… 3
(3) 吸 湿 性 …… 3
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 3
(5) 酸塩基解離定数 …… 3
(6) 分配係数 …… 3
(7) その他の主な示性値 …… 3

３．有効成分の各種条件下における安定性 …… 4
４．有効成分の確認試験法 …… 4
５．有効成分の定量法 …… 4

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 5
１．剤　　形 …… 5
(1) 投与経路 …… 5
(2) 剤形の区別、規格及び性状 …… 5
(3) 製剤の物性 …… 5
(4) 識別コード …… 5
(5) 無菌の有無 …… 5
２．製剤の組成 …… 5
(1) 有効成分（活性成分）の含量 …… 5
(2) 添加物 …… 5
３．製剤の各種条件下における安定性 …… 6
４．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 6
５．製剤中の有効成分の確認試験法 …… 6
６．製剤中の有効成分の定量法 …… 6
７．容器の材質 …… 6
８．刺 激 性 …… 6

Ⅴ．治療に関する項目 …… 7
１．効能又は効果 …… 7
２．用法及び用量 …… 7
３．臨床成績 …… 7
(1) 臨床効果 …… 7
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験 …… 7
(3) 探索的試験：用量反応探索試験 …… 7
(4) 検証的試験 …… 7
(5) 治療的使用 …… 8

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 9
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 9
２．薬理作用 …… 9
(1) 作用部位・作用機序 …… 9
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 9

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 10
１．血中濃度の推移・測定法 …… 10
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 10
(2) 最高血中濃度到達時間 …… 10
(3) 通常用量での血中濃度 …… 10
(4) 中毒症状を発現する血中濃度 …… 11
２．薬物速度論的パラメータ …… 11
(1) 吸収速度定数 …… 11
(2) バイオアベイラビリティ …… 11
(3) 消失速度定数 …… 11
(4) クリアランス …… 11
(5) 分布容積 …… 11
(6) 血漿蛋白結合率 …… 11
３．吸　　収 …… 11
４．分　　布 …… 11
(1) 血液－脳関門通過性 …… 11
(2) 胎児への移行性 …… 11
(3) 乳汁中への移行性 …… 12
(4) 髄液への移行性 …… 12
(5) その他の組織への移行性 …… 12
５．代　　謝 …… 12
(1) 代謝部位及び代謝経路 …… 12
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種 …… 12
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 …… 12

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 12
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 12
６．排　　泄 13
(1) 排泄部位 13
(2) 排 泄 率 13
(3) 排泄速度 13
７．透析等による除去率 14
(1) 腹膜透析 14
(2) 血液透析 14
(3) 直接血液灌流 14

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 15
１．警告内容とその理由 15
２．禁忌内容とその理由 15
３．効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 15
４．用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 16
５．慎重投与内容とその理由 16
６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 17
７．相互作用 18
(1) 併用禁忌とその理由 18
(2) 併用注意とその理由 18
８．副 作 用 19
(1) 副作用の概要 19
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 21
(3) 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 23
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 23
９．高齢者への投与 24
10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 24
11．小児等への投与 24
12．臨床検査結果に及ぼす影響 24

13. 過量投与 …… 24
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） …… 24
15. その他の注意 …… 25
16. その他 …… 25

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 26
１．一般薬理 …… 26
２．毒　　性 …… 26
(1) 単回投与毒性試験 …… 26
(2) 反復投与毒性試験 …… 26
(3) 生殖発生毒性試験 …… 26
(4) その他の特殊毒性 …… 27

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目 …… 28
１．有効期間又は使用期限 …… 28
２．貯法・保存条件 …… 28
３．薬剤取扱い上の注意点 …… 28
４．承認条件 …… 28
５．包　　装 …… 28
６．同一成分・同効薬 …… 28
７．国際誕生年月日 …… 28
８．製造・輸入承認年月日及び承認番号 …… 28
９．薬価基準収載年月日 …… 28
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 28
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 28
12. 再審査期間 …… 28
13. 長期投与の可否 …… 29
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード …… 29
15. 保険給付上の注意 …… 29

Ⅺ．文　　献 …… 30

１．引用文献 …… 30

２．その他の参考文献 …… 31

３．文献請求先 …… 31

Ⅻ．参考資料 …… 32

主な外国での発売状況 …… 32

ⅩⅢ．備　　考 …… 33

その他の関連資料 …… 33

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

緑内障・高眼圧症治療剤であるカルテオロール塩酸塩点眼液は、大塚製薬で開発され、1984年にミケラン点眼液1%及びミケラン点眼液2%の販売名で承認を取得して以来、海外49ヵ国で承認を得て、広く臨床使用されている。

一般に緑内障は年齢とともに徐々に進行し、しかも失われた視野は元に戻らないため、生涯にわたり継続的に眼圧をコントロールする必要がある。このため、薬剤の選択では、眼圧下降効果及び安全性が重要であるのは当然であるが、同時に点眼薬の使用感が患者のコンプライアンスを高め、失明に至るリスクを軽減する重要な要因になることから、忍容性の良い持続性点眼液が必要であった。

ショーバン／ボシュロム社（フランス；Chauvin /Bausch & Lomb）は、薬剤の眼表面での滞留性を向上させ、眼内移行量が増加することにより、1日1回点眼で眼圧のコントロールが可能であり、かつ1日2回点眼のカルテオロール塩酸塩点眼液（ショーバン／ボシュロム社、販売名CARTEOL 1%・2%）より粘性を高めながらも点眼時の使用感が変わらない持続性点眼液として、アルギン酸を添加した1日1回点眼製剤の開発に成功した。そして、2001年に1%製剤、2002年に2%製剤のフランスでの承認を取得した（販売名 CARTEOL LP 1%・2%）。

大塚製薬ではショーバン／ボシュロム社からカルテオロール塩酸塩持続性点眼液を技術導入し、日本人の緑内障及び高眼圧症患者における1%製剤の臨床試験を実施した結果、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液の1日1回点眼がカルテオロール塩酸塩点眼液1日2回点眼と同等の有効性及び安全性を示すことが検証された。「ミケランＬＡ点眼液1%」及び「ミケランＬＡ点眼液2%」は、1日1回点眼製剤として2007年4月に承認を取得し、同年7月に販売を開始した。

２．製品の特徴及び有用性

(1) 持続化剤としてアルギン酸を用いた新しいタイプの持続性点眼液である。

(2) 1回1滴、1日1回の点眼で安定した眼圧下降効果を示す。

(3) 本剤1%を用いた国内の臨床試験における副作用発現症例率は12.2%（9例/74例）で、眼科的には霧視、瘙痒感、乾燥感、結膜充血、結膜浮腫、眼脂が各1件（1.4%）、全身的にはめまい2件（2.7%）、頭痛、嘔気、皮膚炎が各1件（1.4%）であった。

又、海外の臨床試験における副作用発現症例率は5.5%（12例/218例）で、眼科的には点状角膜炎3件（1.4%）、眼刺激1件（0.5%）、全身的には苦味4件（1.8%）、めまい2件（0.9%）、徐脈、息切れが各1件（0.5%）であった。（承認時）

重大な副作用として、**喘息発作**、**失神**、また、類薬で、**眼類天疱瘡**、**心ブロック**、**心停止**、**うっ血性心不全**、**脳虚血**、**脳血管障害**、**全身性エリテマトーデス**の報告がある。

（参考）ミケラン点眼液1%・2%の臨床試験及び使用成績調査より

調査症例3,440例中148例（4.30%）に副作用が認められている（承認時及び再審査終了時）。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販 売 名

(1) 和　　名

ミケランＬＡ点眼液１％

ミケランＬＡ点眼液２％

(2) 洋　　名

MIKELAN LA OPHTHALMIC SOLUTION 1%・2%

(3) 名称の由来

ミケランＬＡ点眼液1%・2%のＬＡはLong Actingの略である。

２．一 般 名

(1) 和　　名（命名法）

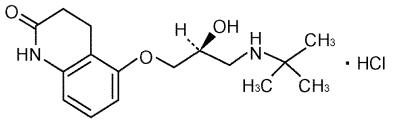
カルテオロール塩酸塩（JAN）

(2) 洋　　名（命名法）

Carteolol Hydrochloride（JAN）

３．構造式又は示性式

構造式：



及び鏡像異性体

４．分子式及び分子量

分子式：$C_{16}H_{24}N_2O_3$・HCl

分子量：328.83

５．化学名（命名法）

5-[(2*RS*)-3-(1,1-Dimethylethyl)amino-2-hydroxypropyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrochloride（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：OPC－1085E

７．ＣＡＳ登録番号

51781-21-6

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．有効成分の規制区分

劇薬

２．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶 解 性

（測定温度：20℃）

溶　　媒	試料1gを溶解するのに要する溶媒の量（mL）
水	29
メタノール	98
エタノール（95）	8,300
酢　　酸（100）	8,300
ジエチルエーテル	＞10,000

(3) 吸 湿 性

吸湿性はなく、臨界相対湿度（CRH）はほぼ100％

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約277℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝9.74

(6) 分配係数

0.21（pH7緩衝液、n-オクタノール、20℃）

(7) その他の主な示性値

旋光度：水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

吸光度：$E^{1\%}_{1cm}$（252nm）：290～315（2mg、水、200mL）

pH：本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは5.0～6.0である。

３．有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">室　　温</td><td rowspan="6">30 カ月</td><td>密　　閉</td><td rowspan="6">変化なし</td></tr>
<tr><td>開　　放</td></tr>
<tr><td colspan="2">40℃</td><td rowspan="2">密　　閉</td></tr>
<tr><td colspan="2">50℃</td></tr>
<tr><td colspan="2">37℃/75％ RH</td><td rowspan="2">開　　放</td></tr>
<tr><td colspan="2">37℃/91％ RH</td></tr>
<tr><td colspan="2">直射日光下</td><td>6 カ月</td><td rowspan="2">密　　閉</td><td>わずかに着色したが分解物は認められなかった。</td></tr>
<tr><td colspan="2">キセノンランプ
照射</td><td>300 時間</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="3">10mg／1mL 水溶液</td><td>105℃</td><td>30 時間</td><td>アンプル</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">キセノン
ランプ照射</td><td rowspan="2">150 時間</td><td>無色アンプル</td><td>微黄色の着色とわずかな分解物を認めた。
窒素置換では着色はなかった。</td></tr>
<tr><td>褐色アンプル</td><td>変化なし</td></tr>
</table>

４．有効成分の確認試験法

日局「カルテオロール塩酸塩」による。

５．有効成分の定量法

日局「カルテオロール塩酸塩」による。

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

1）剤形の区別

水性点眼液

2）規　　格

ミケランＬＡ点眼液１％：１mL中カルテオロール塩酸塩10mg

ミケランＬＡ点眼液２％：１mL中カルテオロール塩酸塩20mg

3）性　　状

無色澄明の液

(3) 製剤の物性

pH：6.2～7.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

(4) 識別コード

な　　し

(5) 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

有効成分の含量

ミケランＬＡ点眼液１％：１mL中カルテオロール塩酸塩10mg含有

ミケランＬＡ点眼液２％：１mL中カルテオロール塩酸塩20mg含有

(2) 添加物

ベンザルコニウム塩化物液（保存剤）、塩化ナトリウム（等張化剤）、リン酸二水素ナトリウム（緩衝剤）、無水リン酸一水素ナトリウム（緩衝剤）、水酸化ナトリウム（pH調整剤）、アルギン酸（持続化剤）、精製水を含有する。

３．製剤の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="3">保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃／60% RH</td><td rowspan="5">ポリエチレン点眼容器／アルミピロー包装</td><td>36 カ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃／75% RH</td><td>6 カ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷試験</td><td rowspan="3">温度</td><td>5℃</td><td>6 カ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">60℃</td><td>2 カ月 a)</td><td>微黄色に着色、分解物の増加（規格外）、pH の低下</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ポリエチレン点眼容器</td><td>1 カ月 a)</td><td>水分損失（この項目のみ試験）</td></tr>
<tr><td>低湿度</td><td>25℃／20% RH</td><td>6 カ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td>光</td><td>白色･近紫外蛍光灯 b)</td><td>200 時間 a)</td><td>微黄色に着色、分解物の増加（規格外）</td></tr>
<tr><td colspan="2">アルミピロー開封後</td><td>25℃／60% RH</td><td>ポリエチレン点眼容器</td><td>30 カ月 a)</td><td>水分損失、含量上昇（24 カ月まで規格内、30 カ月後に規格外）</td></tr>
</table>

a）品質に影響が認められた時点を保存期間として示した。

b）照度3,000 lux・強度50μW/cm^2

アルミピロー開封後は遮光して保存すること。

４．他剤との配合変化（物理化学的変化）

５．製剤中の有効成分の確認試験法

紫外吸収スペクトル

６．製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

７．容器の材質

容器（ボトル）：低密度ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン
ノ　ズ　ル：低密度ポリエチレン
シュリンクラベル：ポリエチレンテレフタレート
アルミピロー：低密度ポリエチレン、金属（アルミ）

８．刺 激 性

Ⅸ．非臨床試験に関する項目　２．毒性　(4)その他の特殊毒性　５）眼粘膜刺激性試験の項（P.27）参照

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

通常、1%製剤を1回1滴、1日1回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は、2%製剤を用いて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》

他の点眼剤を併用する場合には、本剤投与前に少なくとも10分間の間隔をあけて、本剤を最後に点眼すること。（**「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法」**（1）の項（解説）（P.17）をご参照ください。）

３．臨床成績

(1) 臨床効果

国内27施設で高眼圧患者（原発開放隅角緑内障、高眼圧症）146例を対象として実施した第Ⅲ相試験において、ミケランＬＡ点眼液1%の眼圧下降作用は、ミケラン点眼液1%と同等であった[1)]。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

原発開放隅角緑内障患者又は高眼圧症患者14例を対象にミケランＬＡ点眼液2%を1回1滴単回又はミケラン点眼液2%を1回1滴1日2回点眼し、24時間眼圧の測定を行った。その結果、ミケラン点眼液2%では、点眼後4時間で点眼前と比べて平均値で最大下降－4.9mmHg（－23.3%）を示し、以後は戻り過程となったのに対し、ミケランＬＡ点眼液2%では点眼後12時間で最大の眼圧下降－5.1mmHg（－23.6%）を示し、24時間後にミケラン点眼液2%と同程度に戻る眼圧の推移を示した。安全性については、ミケランＬＡ点眼液2%及びミケラン点眼液2%のいずれにおいても、点眼4時間後において脈拍数がやや低下する様子がうかがえたが、点眼後24時間においては点眼前の値に回復した。その他、臨床検査、眼科的自覚症状、眼科的他覚所見、矯正視力、瞳孔径、中間透光体、眼底検査においては異常は認められなかった[2)]。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1）無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2）比較試験

ミケラン点眼液との比較試験

① 国内27施設で、高眼圧患者（原発開放隅角緑内障、高眼圧症）146例を対象として実施した第Ⅲ相試験において、ミケランＬＡ点眼液1%（1回1滴、1日1回、8週間点眼）の眼圧下降作用は、ミケラン点眼液1%（1回1滴、1日2回、8週間点眼）と同等であった。また、ミケランＬＡ点眼液1%はミケラン点眼液1%と同様の安全性プロファイルを示した[1)]。

② 海外25施設で、高眼圧患者（原発開放隅角緑内障、高眼圧症）151例を対象に、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液1%を1日1回又はカルテオロール塩酸塩点眼液1%を1日2回60日間点眼した結果、両製剤は同等の眼圧下降作用が認められた[3)]。

③ 海外24施設で、高眼圧患者（原発開放隅角緑内障、高眼圧症）236例を対象に、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%を1日1回又はカルテオロール塩酸塩点眼液2%を1日2回120日間点眼した。その結果、点眼60日後における両製剤の眼圧下降作用は同程度であった。また、120日間にわたって安定した眼圧下降作用が認められた[4)]。

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

(5) 治療的使用

該当資料なし

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

(1) β遮断薬

プロプラノロール塩酸塩、ピンドロール、アテノロール、チモロールマレイン酸塩、ベタキソロール塩酸塩など。

(2) カテコールアミン類

アドレナリン、ノルアドレナリン、イソプレナリンなど。

２．薬理作用

カルテオロール塩酸塩は内因性交感神経刺激様作用を有するβ受容体遮断薬である[5)]。

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用機序[6,7)]

健康成人におけるフルオロフォトメトリー試験では房水流量係数を低下させ、前房体積に影響を及ぼさなかった。また、緑内障及び高眼圧症患者を対象としたトノグラフィー法による試験では房水流出率（C-値）にはほとんど影響を及ぼさずに、房水産出率（F-値）を低下させた。

以上の試験結果から房水産生の抑制により眼圧を下降させるものと推察される。

2) 眼圧を指標としたβ遮断作用[8)]

カルテオロール塩酸塩は0.0001％以上の用量でイソプレナリンによるウサギの眼圧下降作用に拮抗した。また、L-体はラセミ体に比べて強い眼圧下降作用を示した。

3) 薬物相互作用

カルテオロール塩酸塩は、アドレナリン及びアセタゾラミドと併用した場合には、それぞれの眼圧下降作用（正常ウサギ）を増強させる傾向が認められた。また、ピロカルピンの作用に対しては影響を及ぼさなかった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

《眼圧下降作用》

① 白色及び有色ウサギの水負荷眼圧上昇試験において、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液とカルテオロール塩酸塩点眼液は、1％及び2％のいずれの濃度においても、6時間前点眼まではほぼ同等の眼圧上昇抑制作用を示したが、8時間前点眼ではカルテオロール塩酸塩持続性点眼液がカルテオロール塩酸塩点眼液を有意に上回る作用を示した[9)]。

② ウサギにカルテオロール塩酸塩0.25、0.5、1及び2％液を点眼した場合、用量依存的で持続的な眼圧下降が認められている[8)]。

③ ウサギの水負荷眼圧上昇試験において、カルテオロール塩酸塩0.1、1及び2％液点眼により眼圧上昇の有意な抑制が認められている[8)]。

④ ビーグル犬にカルテオロール塩酸塩1、2及び4％液を1回0.1mL、1日2回、連続8週間点眼しても眼圧下降作用の減弱は認められていない[8)]。

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

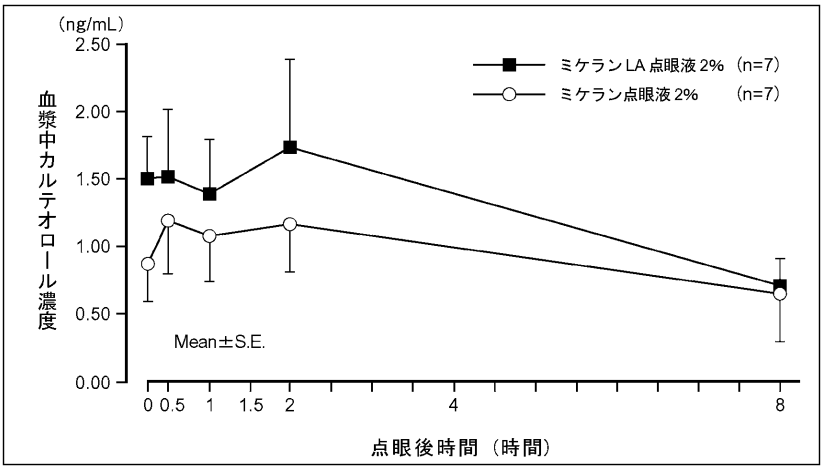
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 通常用量での血中濃度

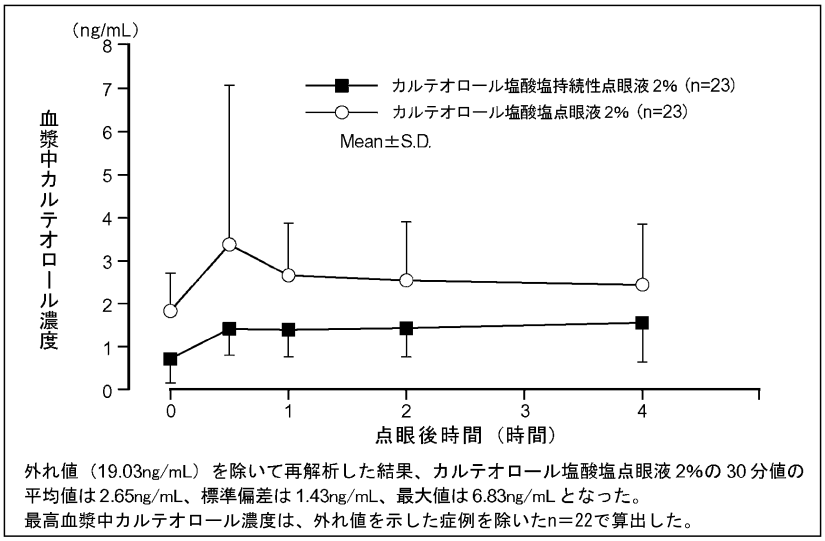
原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者（7 例）にミケランＬＡ点眼液 2%又はミケラン点眼液 2%を両眼に 1 滴単回点眼後の血漿中濃度（測定方法：LC／MS／MS 液体クロマトグラフ／タンデム質量分析）の推移を下図に示した[2)]。



血漿中カルテオロール濃度の推移

＜海外データ＞

外国人のデータにおいて、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者23例にカルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%(1日1回)又はカルテオロール塩酸塩点眼液2%(1日2回)をクロスオーバー法により9週間反復点眼後の最高血漿中カルテオロール濃度（Mean±S.D.；n＝22）はそれぞれ1.76±0.86ng/mL及び2.94±1.48ng/mLであった[10)]。



血漿中カルテオロール濃度の推移（海外データ）

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3．吸　　収

該当資料なし

・房水、虹彩・毛様体中濃度［参考：ウサギ］

有色ウサギにカルテオロール塩酸塩持続性点眼液（1%又は2%）及びカルテオロール塩酸塩点眼液（1%又は2%）を単回又は2週間反復（カルテオロール塩酸塩持続性点眼液は1日1回、カルテオロール塩酸塩点眼液は1日2回）点眼投与したときの房水、虹彩・毛様体中濃度を測定した[11)]。

房水中カルテオロール濃度

房水中カルテオロール濃度のCmax及びAUC_{0-8h}の値は単回及び反復投与ともに1%製剤より2%製剤の方が高く、また、同濃度ではカルテオロール塩酸塩持続性点眼液の方がカルテオロール塩酸塩点眼液より高い値を示した。なお、Tmaxはカルテオロール塩酸塩持続性点眼液とカルテオロール塩酸塩点眼液の違い、点眼回数及びカルテオロール塩酸塩の濃度にかかわらず、0.5～2時間であった。また、反復投与によりカルテオロールの蓄積性は認められなかった。

虹彩・毛様体中カルテオロール濃度

虹彩・毛様体中のカルテオロール濃度は、単回投与においては、点眼後6～8時間に最高値に達した。Cmax及びAUC_{0-8h}は1%製剤と比較してともに2%製剤の方が高値であり、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液の方がカルテオロール塩酸塩点眼液よりも高い値を示した。一方、反復投与後の虹彩・毛様体中カルテオロール濃度は最終投与前（1%製剤）又は投与後0.5～4時間（2%製剤）に最も高い値を示し、Cmax及びAUC_{0-8h}の値はカルテオロール塩酸塩持続性点眼液とカルテオロール塩酸塩点眼液でほぼ同等であった。

4．分　　布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

［参考：イヌ］

ビーグル犬で脳への移行はほとんど認められていない（経口投与時）[12)]。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

［参考：マウス］

妊娠マウスでわずかに胎児移行が認められた（経口投与時）[13)]。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

ラットで乳汁中へ移行することが報告されている（経口投与時）[14]。

(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

・眼組織内濃度[参考：ウサギ]

雄性の有色ウサギに^{14}C-カルテオロール塩酸塩持続性点眼液1%又は^{14}C-カルテオロール塩酸塩点眼液1%を1回25μL点眼し、点眼後の組織中放射能濃度を測定した。^{14}C-カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 1%は、多くの組織において、点眼後 0.17～0.5 時間にCmaxを示したが、メラニンを含有する虹彩、毛様体及び脈絡膜は、点眼後8時間にCmaxを示した。一方、^{14}C-カルテオロール塩酸塩点眼液1%は、眼球前部組織において点眼後0.17～1時間にCmaxを示したが、眼球後部及びメラニン含有組織においては点眼後4時間にCmaxを示した。各製剤ともに点眼後の放射能は、涙液が最も高く、次いで虹彩、毛様体、角膜、脈絡膜の順に高かった[15]。

・オートラジオグラム[参考：ウサギ]

雄性の有色ウサギに^{14}C-カルテオロール塩酸塩持続性点眼液1%又は^{14}C-カルテオロール塩酸塩点眼液1%を1回25μL点眼後の眼球のオートラジオグラムを作成した。^{14}C-カルテオロール塩酸塩持続性点眼液1%を点眼10分後に角膜に放射能が認められ、以後8時間まで減衰していた。虹彩及び毛様体には点眼20分後に放射能が認められ、2～4時間まで増加した。点眼 8 時間後では虹彩及び毛様体のみに放射能が認められた。一方、^{14}C-カルテオロール塩酸塩点眼液1%においては、点眼10分後に角膜に放射能が認められ、1時間まで増加し、以後減少した。虹彩及び毛様体には点眼 1 時間後より放射能が認められた。点眼8時間後の毛様体は、点眼2時間後及び4時間後の虹彩よりも高い放射能が認められた[16]。

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

代謝酵素はCYP2D6である[17]。

(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

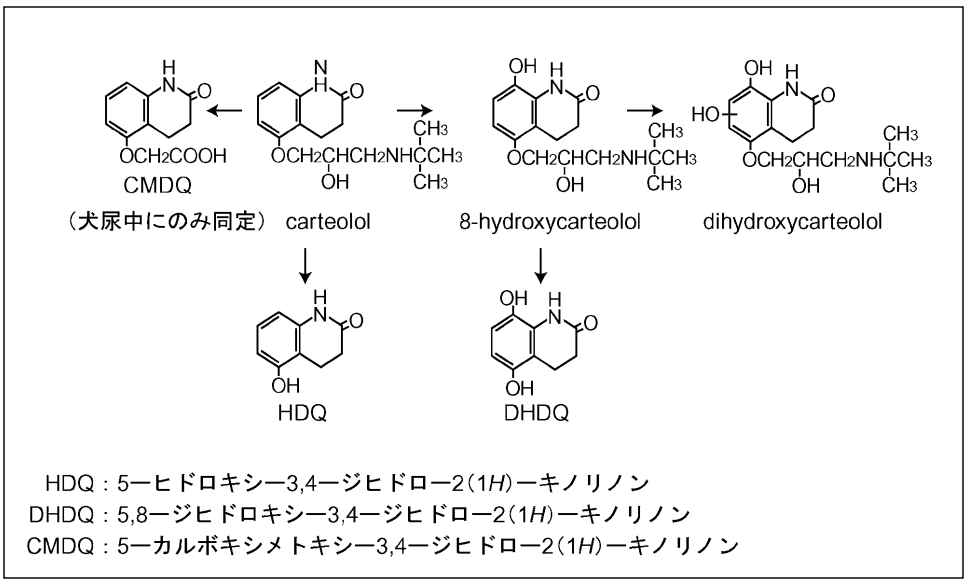
該当資料なし

[参考：ウサギ]

^{14}C-カルテオロール塩酸塩点眼液2%を白色ウサギの片眼に点眼後1時間での点眼眼房水中の放射活性の80%はカルテオロールの未変化体で、主要代謝産物の8-ヒドロキシカルテオロールとグルクロン酸抱合体はそれぞれ5及び6%であった。血漿中の68%はグルクロン酸抱合体であり、未変化体が 22%、8-ヒドロキシカルテオロールは 4%であった。また、非点眼眼房水中の放射活性は点眼眼の1／200と低く、更に放射活性を分析した結果、未変化体が41%、グルクロン酸抱合体46%、8-ヒドロキシカルテオロールは8%であった[18]。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし



カルテオロールの推定代謝経路

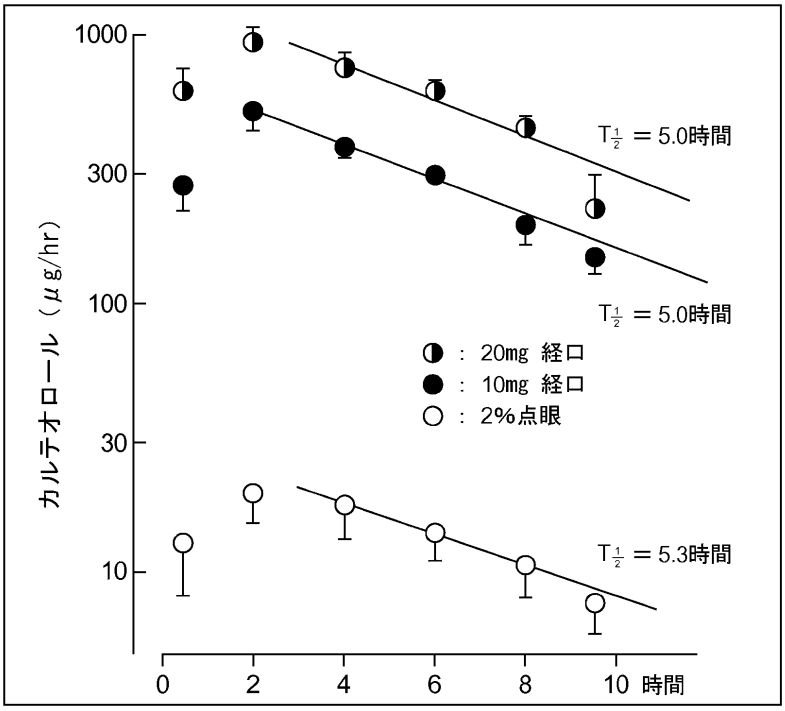
６．排　　泄

(1) 排泄部位

(2) 排 泄 率

(3) 排泄速度

カルテオロール塩酸塩の経口投与又は、カルテオロール塩酸塩点眼液 2%を健康成人の両眼に 1 滴ずつ点眼したところ、点眼後 24 時間までに点眼量の約 16%がカルテオロールとして尿中に排泄され、この時のカルテオロール尿中排泄速度の半減期は経口投与とほぼ同様で約 5 時間であった[19]。



健康成人にカルテオロール塩酸塩の点眼又は経口投与後のカルテオロール尿中排泄速度の経時変化

７．透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

(1) コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ・Ⅲ度）、心原性ショックのある患者［β-受容体遮断による刺激伝導系抑制作用・心拍出量抑制作用により、これらの症状が増悪するおそれがある。］

（解説）心臓はβ_1受容体の刺激により、心筋収縮力が増強し、心拍数が増加する。また、伝導速度、自動能などの増加といった興奮反応を起こすことが知られており[20]、β遮断剤はこれらを抑制するため、上記項目を禁忌とした。

・コントロール不十分な心不全のある患者

心不全時には心臓の心筋収縮機能が低下しており、この低下を代償するために交感神経が緊張稼働している。本剤投与により、心筋収縮機能の低下を助長させたり、また、交感神経の代償的な刺激を遮断するため、その症状を更に悪化させるおそれがある。

・洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ・Ⅲ度）のある患者

洞結節における徐拍作用、房室伝導抑制作用のある本剤投与により、これらの症状を更に悪化させるおそれがある。

・心原性ショックのある患者

心原性ショックは心臓のポンプ作用の低下による循環不全であり、本剤投与により心拍出量が減少し、その症状を悪化させるおそれがある。

(2) 気管支喘息、気管支痙攣又はそれらの既往歴のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者［β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、これらの症状が増悪するおそれがある。］

（解説）カルテオロール塩酸塩点眼液（1日2回点眼製剤）の投与により、気管支喘息、気管支痙攣又はそれらの既往歴のある患者で、喘息発作の誘発や症状の悪化を引き起こすことが報告されており[21]、また、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者に投与すると、その症状の悪化を引き起こすおそれがある。

気管支平滑筋はβ_2受容体優位であり、β_2受容体の刺激により弛緩され、気管支が拡張するが、β遮断剤によりβ_2受容体を遮断すると、気管支平滑筋が収縮し[20]、喘息発作が誘発又は症状が悪化するおそれがある。

(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏反応を起こす可能性が高いと考えられるため、このような患者には本剤を投与しないこと。

なお、本剤は有効成分としてカルテオロール塩酸塩、添加物としてベンザルコニウム塩化物液、塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、アルギン酸、精製水を含有している。

３．効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

他の点眼剤を併用する場合には、本剤投与前に少なくとも 10 分間の間隔をあけて、本剤を最後に点眼すること。（「**重要な基本的注意**(1)」の項参照）

（解説）本剤の眼表面での滞留性向上及び持続性発揮のため、他の点眼剤と併用する際における注意点として設定した。

他の点眼剤と併用する場合には少なくとも10分間の間隔をあけ、本剤を最後に点眼すること。

（「６．**重要な基本的注意とその理由及び処置方法**」（1）の項（解説）（P. 17）をご参照ください。）

５．慎重投与内容とその理由

(1) 肺高血圧による右心不全の患者［心機能を抑制し症状が増悪するおそれがある。］

（解説）右心不全は右室ポンプ機能の低下から、静脈系への血液の滞留が考えられる。本剤投与により、心拍出量が抑制され、症状が悪化するおそれがある。

(2) うっ血性心不全の患者［心機能を抑制し症状が増悪するおそれがある。］

（解説）カルテオロール塩酸塩点眼液（1日2回点眼製剤）の投与により、症状が悪化したとの報告がある（外国症例）。

うっ血性心不全は心拍出量の低下により、循環系に異常なうっ血をきたすが、β遮断剤の心筋収縮力抑制作用により症状が悪化することがある。

(3) コントロール不十分な糖尿病の患者［低血糖症状を起こしやすく、かつ症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。］

（解説）カルテオロール塩酸塩点眼液（1 日 2 回点眼製剤）の投与により、低血糖症状が起きたとの報告がある（外国症例）。

低血糖症状が発生した場合、β遮断作用により、恒常性維持作用（ホメオスタシス）が作動しなくなり、血糖値の回復遅延や低血糖症状等がマスクされることがある[22]。このことはカルテオロール塩酸塩経口剤及び類薬チモロールマレイン酸塩点眼液[23]（外国症例）で報告されている。

糖代謝調節において膵臓によるインスリン分泌促進、肝臓におけるグリコーゲン分解促進はβ_2受容体を介したものと考えられており[20]、一般にβ遮断剤は肝のグリコーゲン分解を抑制することから低血糖症状を起こしやすくなる。また、糖尿病患者でインスリンによる低血糖が発生した場合に起こる恒常性維持作用では、交感神経系作動が活発になり、血糖値を正常レベルへ戻そうとするとともに、動悸、発汗、頻脈が起こるが、β_1受容体の遮断によりこれらの症状をマスクしやすくなる[22]。

(4) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者［アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。］

（解説）血液の pH が酸性に傾くことにより心筋収縮力が抑制されるが、その時にカテコールアミンを分泌させてβ受容体を刺激するよう恒常性維持作用が作動する[24]。本剤投与により恒常性維持作用が作動しなくなり、心筋収縮力の抑制が増強されるおそれがある。

６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は眼表面での滞留性向上及び持続性発揮のためアルギン酸を添加している。そのため、他の点眼剤との併用時には、本剤が他の点眼剤の吸収性に、あるいは他剤が本剤の持続性に影響を及ぼす可能性がある。したがって、他の点眼剤との併用にあたっては、本剤投与前に少なくとも10分間の間隔をあけて、本剤を最後に点眼するよう指導すること。なお、やむを得ず本剤点眼後に他の点眼剤を使用する場合には、点眼後に十分な間隔をあけて他の点眼剤を使用するよう指導すること。

（解説）本剤は、眼圧下降作用の持続性を図るためにアルギン酸を添加しており、眼表面での滞留性が向上し、持続性を発揮する。そのため、他の点眼剤と併用する場合に、本剤が他の点眼剤の吸収性に、あるいは他剤が本剤の持続性に影響を及ぼす可能性がある。したがって、他の点眼剤と併用する場合には、本剤投与前に少なくとも 10 分間の間隔をあけて、本剤を最後に点眼するよう指導すること。やむを得ず本剤点眼後に他の点眼剤を使用する場合には、十分な間隔をあけるよう指導すること。

(2) 全身的に吸収され、β遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。

（解説）点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることから、本剤においてもβ遮断剤全身投与時と同様の副作用、すなわち、徐脈や喘息発作等が発現することがある。本剤の有効成分であるカルテオロール塩酸塩はβ_1、β_2受容体の両方を遮断する。心臓や平滑筋（子宮、腸管、気管支）、血管等にはβ受容体が存在している。β受容体刺激は、心臓では心拍数と収縮力増大、房室結節での興奮伝導促進に働いており（β_1作用）、気管では気管支平滑筋の弛緩に働いている（β_2作用）。そこで、β遮断剤は心拍数、心筋収縮力及び心拍出量を抑制する作用及び房室伝導を抑制し、心筋の自動能を低下させる作用がある（β_1遮断作用）。

また、気管支平滑筋を収縮させることにより、気道抵抗を増大させる作用がある（β_2遮断作用）[20]。

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	解　　説
β遮断剤 （全身投与）	全身的なβ遮断作用が増強することがあるので、減量するなど注意すること。	相加的にβ遮断作用を増強させる。	類薬チモロールマレイン酸塩点眼液と経口プロプラノロールの併用により、血圧と心拍数が有意に低下したとの報告がある（外国症例）[25]。β遮断剤の点眼投与により、一部は吸収されて血中に移行するため、経口β遮断剤と併用すると相加作用のため全身的なβ遮断作用が増強することがある。
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相加的に交感神経抑制作用を増強させる。	レセルピンなどの交感神経抑制剤は、交感神経終末のカテコールアミンを枯渇させることにより交感神経抑制作用を示すため、β遮断剤と併用すると交感神経が過剰に抑制され、血圧低下や顕著な徐脈が発現する可能性がある[26,27]。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全等があらわれることがある。併用する場合には用量に注意すること。	相互に作用が増強される。	カルテオロール塩酸塩点眼液（1日2回点眼製剤）とジルチアゼム塩酸塩との併用により、徐脈等が生じた症例の報告がある。また、カルシウム拮抗剤と経口β遮断剤との併用で低血圧、心不全、洞停止、心室性不全収縮、心ブロック、徐脈を生じた症例が報告されている[26,28]。カルシウム拮抗剤とβ遮断剤を併用すると、両薬剤の陰性変力作用の増強、房室伝導遅延作用の増強及び過度の血圧低下をきたすことがある。
アドレナリン	類薬（チモロールマレイン酸塩点眼液）でアドレナリンの散瞳作用が助長されたとの報告がある。	アドレナリンのβ作用のみが遮断され、α作用が優位になる。	非選択性β遮断剤である類薬チモロールマレイン酸塩点眼液をα及びβ受容体の刺激剤であるアドレナリンと併用すると、アドレナリンのβ作用のみが遮断され、α作用が優位になる。そのため、α作用の1つである瞳孔散大筋収縮作用が増強されると考えられている[29]。

８．副作用

(1) 副作用の概要

（国内臨床試験）
本剤1%を用いた国内の臨床試験において74例中9例（12.2%）に副作用が認められている。眼科的には霧視、瘙痒感、乾燥感、結膜充血、結膜浮腫、眼脂が各1件(1.4%)、全身的にはめまい2件（2.7%）、頭痛、嘔気、皮膚炎が各1件（1.4%）であった。
（海外臨床試験）
海外の臨床試験において218例中12例（5.5%）に副作用が認められている。眼科的には点状角膜炎3件(1.4%)、眼刺激1件(0.5%)、全身的には苦味4件(1.8%)、めまい2件（0.9%）、徐脈、息切れが各1件（0.5%）であった。
（参考）ミケラン点眼液1%・2%の臨床試験及び使用成績調査より
調査症例3,440例中148例（4.30%）に副作用が認められている（承認時及び再審査終了時）。

本剤及びミケラン点眼液1%・2%で報告されている副作用は次のとおりである。
以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

（解説）ミケランＬＡ点眼液1%（1日1回点眼製剤）の臨床試験（国内）及びミケランＬＡ点眼液1%・2%（1日1回点眼製剤）の市販後の副作用自発報告、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液1%・2%（1日1回点眼製剤）の臨床試験（海外）及び同一有効成分であるミケラン点眼液1%・2%（1日2回点眼製剤）の臨床試験、使用成績調査及び市販後の副作用自発報告に基づき記載している。
『項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧』をご参照下さい（P.21～23）。

１）重大な副作用と初期症状

① **重大な副作用**（頻度不明*）
＊：自発報告、海外又は類薬において認められた副作用のため頻度不明

① **喘息発作**：喘息発作を誘発することがあるので、咳・呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）カルテオロール塩酸塩点眼液（1日2回点眼製剤）投与により、気管支喘息の既往歴のない患者（喘息の家族歴あり）においても喘息が発症したとの報告がある。
なお、内科的治療（ベクロメタゾン吸入療法）とともにカルテオロール塩酸塩点眼液（1日2回点眼製剤）投与を中止した結果、呼吸器症状は消失した[21,30]。

② **失神**：高度な徐脈（洞不全症候群等）に伴う失神があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）カルテオロール塩酸塩点眼液（1日2回点眼製剤）投与により、失神発作が発現したとの報告がある。本症例はカルテオロール塩酸塩点眼液（1日2回点眼製剤）点眼開始約1年前に心拍数が52／分と低下していたことから、潜在的に軽度の洞機能低下があったものと推測され、カルテオロール塩酸塩点眼液（1日2回点眼製剤）点眼により、洞機能低下が助長されたため、50／分以下の徐脈をきたし、Adams-Stokes 発作にまで至ったと考えられる。なお、その後カルテオロール塩酸塩点眼液（1日2回点眼製剤）の投与を中止し、徐脈は改善した[31]。

③ 類薬で、**眼類天疱瘡、心ブロック、心停止、うっ血性心不全、脳虚血、脳血管障害、全身性エリテマトーデス**の報告がある。

（解説）類薬（チモロールマレイン酸塩点眼液）で、眼類天疱瘡、心ブロック、心停止、うっ血性心不全、脳虚血、脳血管障害、全身性エリテマトーデスの報告がされている。
副作用発現の予知方法：家族歴、既往歴、薬剤過敏症の確認。投与中は、呼吸機能、循環機能などに注意すること。
副作用発現時の処置方法：本剤の投与を中止し、専門医への相談等を考慮すること。

２）その他の副作用

種類／頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
眼	眼刺激症状（しみる感じ、疼痛、灼熱感、かゆみ、乾燥感等）、霧視、異物感、眼脂、結膜炎、眼瞼炎、眼瞼腫脹、羞明感、角膜障害（角膜炎、角膜びまん性混濁、角膜びらん等）	眼瞼発赤等	眼底黄斑部の浮腫・混濁[注1)]、視力異常
循環器	徐脈	胸痛、不整脈等	洞停止、動悸、低血圧
呼吸器	呼吸困難	咽喉頭症状（違和感等）	鼻症状（くしゃみ、鼻水、鼻づまり）、咳
その他	頭痛、不快感、倦怠感、めまい、悪心、味覚異常（苦味等）、皮膚炎		血糖値の低下、発疹、筋肉痛、こわばり（四肢等）、脱力感、抑うつ、重症筋無力症の増悪[注2)]

注1）無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用してあらわれることがあるので、定期的に視力測定、眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。

注2）類薬で発現したとの報告がある。

注）副作用の項に記載の頻度は、原則として本剤とミケラン点眼液1%・2%のうち、発現頻度の高い方の値に基づく。

＊：自発報告、海外又は類薬において認められた副作用のための頻度不明。

（解説）眼底黄斑部の浮腫・混濁[注1)] は文献による報告に基づき記載した[32)]。

重症筋無力症の増悪[注2)] は類薬で発現したとの報告に基づき記載した[33)]。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ミケランＬＡ点眼液1%・2%（1日1回点眼製剤）の副作用は、承認までの国内臨床試験（ミケランＬＡ点眼液1%のみ）において安全性解析対象症例74例中9例（12.2%）、海外臨床試験（カルテオロール塩酸塩持続性点眼液1%・2%）において安全性解析対象症例218例中12例（5.5%）に認められている。

時期	承認時（国内）	承認時（海外）	合計
調査症例数	74	218	292
副作用発現症例数	9	12	21
副作用発現件数	11	12	23
副作用発現症例率（%）	12.16	5.50	7.19
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
1）眼障害			
霧視	1（1.35）	－	1（0.34）
眼瘙痒感	1（1.35）	－	1（0.34）
点状角膜炎	－	3（1.38）	3（1.03）
眼刺激	－	1（0.46）	1（0.34）
結膜充血	1（1.35）	－	1（0.34）
結膜浮腫	1（1.35）	－	1（0.34）
眼脂	1（1.35）	－	1（0.34）
乾性角結膜炎	1（1.35）	－	1（0.34）
2）神経系障害			
浮動性めまい	2（2.70）	2（0.92）	4（1.37）
味覚異常	－	4（1.83）	4（1.37）
頭痛	1（1.35）	－	1（0.34）
3）呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	－	1（0.46）	1（0.34）
4）胃腸障害			
嘔気	1（1.35）	－	1（0.34）
5）皮膚および皮下組織障害			
皮膚炎	1（1.35）	－	1（0.34）
6）心臓障害			
徐脈	－	1（0.46）	1（0.34）

社内資料　2007年1月集計

P.21～23の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、P.19，20もご参照ください。

ミケラン点眼液1%・2%（1日2回点眼製剤）

国内市販後の使用成績調査における副作用発現症例率は2.20%であり、国内承認時までの調査との合計3,440例における副作用発現症例率は4.30%であった（承認時及び再審査終了時）。

時期	承認時	使用成績調査	合計
調査症例数	852	2,588	3,440
副作用発現症例数	91	57	148
副作用発現件数	146	83	229
副作用発現症例率（%）	10.68	2.20	4.30
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
1）中枢・末梢神経系障害			
頭痛	10（1.17）	3（0.12）	13（0.38）
めまい	3（0.35）	1（0.04）	4（0.12）
2）視覚障害			
角膜炎	—	1（0.04）	1（0.03）
角膜糜爛	1（0.12）	—	1（0.03）
表層角膜炎	3（0.35）	—	3（0.09）
点状表層角膜炎	—	1（0.04）	1（0.03）
角膜びまん性混濁	9（1.06）	2（0.08）	11（0.32）
眼痛	3（0.35）	2（0.08）	5（0.15）
疼痛感	5（0.59）	5（0.19）	10（0.29）
眼瞼腫脹	2（0.23）	2（0.08）	4（0.12）
眼瞼浮腫	1（0.12）	—	1（0.03）
結膜分泌物	4（0.47）	—	4（0.12）
結膜充血	7（0.82）	6（0.23）	13（0.38）
眼瞼充血	1（0.12）	—	1（0.03）
眼瞼紅斑	1（0.12）	—	1（0.03）
眼瞼縁発赤	—	2（0.08）	2（0.06）
羞明感	8（0.94）	1（0.04）	9（0.26）
霧視	16（1.88）	4（0.15）	20（0.58）
しみる感じ	32（3.76）	10（0.39）	42（1.22）
瘙痒感	4（0.47）	10（0.39）	14（0.41）
近方視困難	2（0.23）	—	2（0.06）
灼熱感	2（0.23）	2（0.08）	4（0.12）
流涙感	1（0.12）	1（0.04）	2（0.06）
乾燥感	2（0.23）	3（0.12）	5（0.15）
眼瞼炎	1（0.12）	4（0.15）	5（0.15）
眼瞼皮膚炎	—	2（0.08）	2（0.06）
眼瞼湿疹	—	1（0.04）	1（0.03）
眼精疲労	1（0.12）	—	1（0.03）
異物感	6（0.70）	2（0.08）	8（0.23）
3）聴覚前庭障害			
耳鳴	—	1（0.04）	1（0.03）
4）その他の特殊感覚障害			
苦味	2（0.23）	1（0.04）	3（0.09）
5）精神障害			
眠気	1（0.12）	—	1（0.03）
圧迫感	3（0.35）	—	3（0.09）

時期	承認時	使用成績調査	合計
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
6）消化管障害			
悪心	1（0.12）	1（0.04）	2（0.06）
舌あれ	－	1（0.04）	1（0.03）
胃不快感	1（0.12）	－	1（0.03）
7）心・血管障害（一般）			
血圧上昇	－	1（0.04）	1（0.03）
8）心拍数・心リズム障害			
徐脈	2（0.23）	4（0.15）	6（0.17）
不整脈	－	1（0.04）	1（0.03）
9）呼吸器系障害			
咽頭異常感	－	1（0.04）	1（0.03）
呼吸困難	1（0.12）	2（0.08）	3（0.09）
10）泌尿器系障害			
尿量減少	－	1（0.04）	1（0.03）
11）一般的全身障害			
胸内熱感	－	1（0.04）	1（0.03）
胸苦しさ	－	1（0.04）	1（0.03）
倦怠感	5（0.59）	－	5（0.15）
不快感	5（0.59）	2（0.08）	7（0.20）

社内資料　1990年5月集計

P.21～23の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、P.19，20もご参照ください。

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

確立した方法はない。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与禁忌なので、あらかじめ十分に問診を行ってから投与する。

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。

（解説）一般的に高齢者では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くなる可能性が考えられる。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。）
(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

（解説）(1) 本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はないため、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。
(2) ヒトにおいて乳汁中への移行に関する報告はないが、カルテオロール塩酸塩の経口剤での動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている[14)]。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。（ミケラン点眼液1%・2%を食事摂取不良等体調不良の状態の患児に投与した症例で低血糖が報告されている。低血糖症状があらわれた場合には、経口摂取可能な状態では角砂糖、あめ等の糖分の摂取、意識障害、痙攣を伴う場合には、ブドウ糖の静注等を行い、十分に経過観察すること。）

（解説）本剤は小児等に対する臨床試験は実施していないため、安全性は確立していない。
なお、同一有効成分であるカルテオロール塩酸塩点眼液（1日2回点眼製剤）でも、小児等に対する安全性は確立していないが、小児等への少ない使用経験において、低血糖が報告されている。

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. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(1) **投与経路**：点眼用にのみ使用すること。
(2) **投 与 時**：
1) 点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開瞼し結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。
2) 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。

（解説）(1) 投与経路：本剤は点眼剤であるため、その他の投与経路では用いないようにすること。
(2) 投与時：1) 点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫することにより、全身への吸収を抑制して治療効果を高め、また全身性の副作用を防ぐため記載した。
2) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると眼脂や雑菌等により薬液が汚染されるおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するため記載した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．一般薬理[34)]

カルテオロール塩酸塩は中枢神経系、各種平滑筋標本、自律神経節の伝達、両側頸動脈閉塞による昇圧反応、胆汁及び胃液分泌、神経－筋伝達、利尿作用及び腎機能に及ぼす影響は弱いかほとんど認められなかった。

２．毒　　性

(1) 単回投与毒性試験

LD_{50}値[35,36)]

動　　物 （系 統）	性	LD_{50}値（mg/kg）			
		経　口	静脈内	腹腔内	皮　下
マ　ウ　ス (dd)	雄	810	54.5	380	600
	雌	810	62.6	375	638
ラ　ッ　ト (Wistar)	雄	1,380	158	400	2,410
	雌	1,330	153	390	1,950
ウ　サ　ギ (日本白色種)	雄	740	112	—	—
	雌	780	127	—	—

(2) 反復投与毒性試験[37,38)]

Wistar系ラットにカルテオロール塩酸塩10～900mg/kg/dayを12週間経口投与して検討したところ、無影響量は50～150mg/kg/dayであった。

Wistar系ラットにカルテオロール塩酸塩15～375mg/kg/dayを12ヵ月間経口投与して検討したところ、無影響量は75mg/kg/dayであった。

(3) 生殖発生毒性試験[39～43)]

ICR系マウスにカルテオロール塩酸塩3～150mg/kg/dayを妊娠前及び妊娠初期に経口投与して検討したところ、無影響量は母獣・胎児において15mg/kg/dayであった。

ICR系マウスにカルテオロール塩酸塩3～150mg/kg/dayを器官形成期に経口投与して検討したところ、無影響量は母獣・胎児において150mg/kg/dayであった。

SD系ラットにカルテオロール塩酸塩3～750mg/kg/dayを器官形成期に経口投与して検討したところ、無影響量は母獣・胎児・新生児において150mg/kg/dayであった。

また、日本白色種ウサギにカルテオロール塩酸塩3～150mg/kg/dayを器官形成期に経口投与して検討したところ、無影響量は母獣・胎児において30mg/kg/dayであった。

ICR系マウスにカルテオロール塩酸塩3～150mg/kg/dayを周産期及び授乳期に経口投与して検討したところ、無影響量は母獣・新生児において150mg/kg/dayであった。

(4) その他の特殊毒性

１）抗原性試験[44)]

モルモットを用いた全身アナフィラキシー試験、各組織のアナフィラキシー試験及びモルモット、ウサギを用いた血清免疫学的試験において、抗原性は認められなかった。

２）遺伝毒性試験[45)]

微生物試験系の修復試験、復帰変異誘発試験及び宿主経由試験において遺伝毒性を疑わせる所見は認められなかった。

３）がん原性試験[46～48)]

BALB/c系マウスで80週間、ICR系マウス、SD系ラットでは24ヵ月間にわたるカルテオロール塩酸塩の長期混餌投与試験でがん原性は認められなかった。

４）眼毒性試験[49)]

ビーグル犬に6ヵ月間、カルテオロール塩酸塩3～150mg/kg/dayを経口投与しても眼に対する毒性は認められなかった。

５）眼粘膜刺激性試験[50～55)]

①NZW種ウサギの片眼にカルテオロール塩酸塩持続性点眼液1及び2%を1回50μL、1日4回28日間反復点眼しても眼刺激性及び局所麻酔作用は認められなかった。

②Dutch種有色ウサギの片眼にカルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%を1回50μL、1日4回26週間反復点眼しても眼粘膜に対する刺激性を示さず、眼球及び眼球付属器に組織学的変化は認められなかった。

③日本白色種ウサギの片眼にカルテオロール塩酸塩液1～4%を1回0.1mL、単回あるいは頻回(1日8回、2日間)、点眼しても眼粘膜に対する刺激性は認められなかった。

④NZW種ウサギの片眼にカルテオロール塩酸塩液0.2～4%を1回0.05mL、3時間間隔で1日3回、13週間連続点眼しても眼粘膜に対する刺激性は認められなかった。

また、ビーグル犬の両眼にカルテオロール塩酸塩液0.2～4%を1回0.05mL、3時間間隔で1日3回、52週間連続点眼しても眼粘膜に対する刺激性を示さず、眼球及び眼球付属器に組織学的変化は認められなかった。

Ｘ．取扱い上の注意等に関する項目

１．有効期間又は使用期限

使用期限：製造後３年
外箱等に表示。使用期限内であっても開封後は速やかに使用すること。

２．貯法・保存条件

貯　　法：室温保存（アルミピロー開封後は遮光して保存すること。）

３．薬剤取扱い上の注意点

４．承認条件

な　　し

５．包　　装

ミケランＬＡ点眼液１％　2.5mL×10
ミケランＬＡ点眼液２％　2.5mL×10

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：ミケラン錠5mg
ミケランLAカプセル15mg
ミケラン細粒1%
小児用ミケラン細粒0.2%
ミケラン点眼液1%・2%
同　効　薬：チモロールマレイン酸塩、ベタキソロール塩酸塩等

７．国際誕生年月日

1980年10月25日（当該有効成分の日本における製造承認日）

８．製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：１％ 2007年４月18日
２％ 2007年４月18日
承　認　番　号：１％ 21900AMZ00063000
２％ 21900AMZ00064000

９．薬価基準収載年月日

2007年６月８日

10．効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11．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

12．再審査期間

４年（2007年４月18日～2011年４月17日）

13. 長期投与の可否

本剤は平成 18 年 3 月 6 日付　厚生労働省告示第 107 号（改正：平成 20 年 3 月 19 日付　厚生労働省告示第 97 号）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとすること。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ミケランＬＡ点眼液１％　1319701Q3024
ミケランＬＡ点眼液２％　1319701Q4020

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　　献

１．引用文献

１）山本哲也ほか：日眼会誌，**111**(6)，463-472，2007
２）山本哲也ほか：社内資料，2002
３）Trinquand，C. et al.：J. Fr. Ophthalmol.，**26**(2)，131-136，2003
４）Demailly，P. et al.：Br. J. Ophthalmol.，**85**，921-924，2001
５）Yabuuchi，Y. et al.：Jpn. J. Pharmacol.，**24**，853-861，1974
６）新家　眞ほか：日本眼科学会雑誌，**84**(12)，2085-2091，1980
７）松生俊和ほか：眼科臨床医報，**77**(10)，1654-1657，1983
８）渡辺耕三ほか：応用薬理，**26**(1)，1-8，1983
９）Séchoy，O.：社内資料，1999
10）Renard，P. et al.：社内資料，2003
11）Elena，P.P. et al.：社内資料，2002
12）郡　英明ほか：応用薬理，**12**(5)，747-750，1976
13）郡　英明ほか：日薬理誌，**72**，341-350，1976
14）長谷川 賢：社内資料，1983
15）Elena，P.P. et al.：社内資料，2000
16）Elena，P.P. et al.：社内資料，2000
17）Kudo，S. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol.，**52**，479-485，1997
18）藤尾直希ほか：日本眼科学会雑誌，**88**(2)，236-241，1984
19）森田誠治ほか：社内資料(ヒトにおける血中濃度及び尿中排泄)，1982
20）編集／田中千賀子ほか：New薬理学(改訂第4版)，P220-246，南江堂，2002
21）厚生省薬務局：医薬品副作用情報，No135，1996年1月
22）関谷宗一郎ほか：綜合臨牀，**40**(11)，2539-2544，1991
23）Velde，T.M. et al.：Arch. Intern. Med.，**143**(8)，1627，1983
24）Mitchell，J.H. et al.：Kidney Int.，**1**(5)，375-389，1972
25）Öhrström，A. et al.：Acta Ophthalmol.，**61**(6)，1021-1028，1983
26）仲川義人ほか：医薬品相互作用，P192-207，医薬ジャーナル社，1995
27）Gerber，S.L. et al.：Surv. Ophthalmol.，**35**(3)，205-218，1990
28）監修／厚生省薬務局企画課：医薬品相互作用ハンドブック，P96，薬業時報社，1992
29）Goldberg，I. et al.：Arch. Ophthalmol.，**98**(3)，484-486，1980
30）岩切玉代ほか：あたらしい眼科，**12**(8)，1294-1296，1995
31）青柳摩弥ほか：日本眼科紀要，**43**(3)，332-337，1992
32）山下秀明ほか：臨床眼科，**38**(6)，621-626，1984
33）Verkijk，A. et al.：Ann. Neurol.，**17**(2)，211-212，1985
34）桧山隆司ほか：応用薬理，**11**(4)，437-462，1976
35）田中暢幸ほか：応用薬理，**11**(2)，159-164，1976
36）田中暢幸ほか：応用薬理，**11**(2)，165-171，1976
37）田中暢幸ほか：応用薬理，**11**(2)，173-195，1976
38）藤村　一ほか：応用薬理，**12**(5)，703-730，1976
39）Tanaka，N. et al.：J. Toxicol. Sci.，**4**，47-58，1979
40）田中暢幸ほか：応用薬理，**11**(2)，211-219，1976
41）Tamagawa，M. et al.：J. Toxicol. Sci.，**4**，59-78，1979
42）田中暢幸ほか：応用薬理，**11**(2)，221-229，1976
43）田中暢幸ほか：応用薬理，**11**(2)，231-237，1976

44) 中桐直人ほか：応用薬理，17(4)，663-671，1979
45) 宮内照雄ほか：応用薬理，13(3)，353-361，1977
46) 黒住正雄ほか：社内資料，1976
47) Goldenthal. E. I.：社内資料，1979
48) Goldenthal. E. I.：社内資料，1979
49) Tanaka, N. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther.，224(2)，424-430，1983
50) 玉川　実ほか：応用薬理，26(4)，627-636，1983
51) 細川常通：社内資料，1981
52) 常磐知宣：社内資料，1982
53) Sebastian, C.：社内資料，2000
54) Tissie, G.：社内資料，1999
55) 木下啓明：社内資料，2002

２．その他の参考文献

な　　し

３．文献請求先

〈文献請求先・製品情報お問合せ先〉
千寿製薬株式会社　カスタマーサポート室
〒541-0046　大阪市中央区平野町二丁目５番８号
TEL 0120-06-9618　FAX 06-6201-0577
受付時間　9：00～17：30（土、日、祝日を除く）

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

カルテオロール塩酸塩持続性点眼液は2010年２月現在、日本、フランス、スイスをはじめ世界38カ国で承認を得ている。主な外国での発売状況は以下のとおりである。

発売国	発売名	販売会社	発売年
フランス	CARTEOL LP 1%	Laboratoire chauvin	2002年
フランス	CARTEOL LP 2%	Laboratoire chauvin	2002年
スイス	ARTEOPTIC LA 1%	Bausch & Lomb Swiss	2004年
スイス	ARTEOPTIC LA 2%	Bausch & Lomb Swiss	2002年
ポルトガル	PHYSIOGLAU 1%	Bausch & Lomb Suc.Portugal	2005年
ポルトガル	PHYSIOGLAU 2%	Bausch & Lomb Suc.Portugal	2005年
ベルギー	ARTEOPTIC LA 1%	Chauvin Benelux	2006年
ベルギー	ARTEOPTIC LA 2%	Chauvin Benelux	2006年

（2010年２月現在）

XIII. 備　　考

その他の関連資料

　な　　し