

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

緑内障・高眼圧症治療剤

処方箋医薬品

ミケルナ<sup>®</sup> 配合点眼液

カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト配合点眼液

Mikeluna<sup>®</sup> combination ophthalmic solution

剤形	水性点眼剤
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 中カルテオロール塩酸塩 20mg、ラタノプロスト 50 $\mu$ g を含有
一般名	和名：カルテオロール塩酸塩（JAN）、ラタノプロスト（JAN） 洋名：Carteolol Hydrochloride（JAN）、Latanoprost（JAN）
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：2016年 9月28日 薬価基準収載年月日：2016年 11月18日 販売開始年月日：2017年 1月11日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社 提携：千寿製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/">https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/</a> 千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL：0120-069-618 FAX：06-6201-0577 受付時間 9：00～17：30（土、日、祝日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.senju.co.jp/">https://www.senju.co.jp/</a>

本 I F は 2024 年 1 月改訂の電子添文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（<http://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

I F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。I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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I F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、I Fを活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

## I. 概要に関する項目

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	1
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

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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	6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9

## 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……………16
2. 薬理作用……………16

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………18
2. 薬物速度論的パラメータ……………18
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………19
4. 吸収……………19
5. 分布……………19
6. 代謝……………20
7. 排泄……………21
8. トランスポーターに関する情報……………21
9. 透析等による除去率……………21
10. 特定の背景を有する患者……………21
11. その他……………21

## 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……………22
2. 禁忌内容とその理由……………22
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………22
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………22
5. 重要な基本的注意とその理由……………23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………23
7. 相互作用……………25
8. 副作用……………26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………30
10. 過量投与……………30
11. 適用上の注意……………30
12. その他の注意……………30

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………32
2. 毒性試験……………32

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………34
2. 有効期間……………34
3. 包装状態での貯法……………34
4. 取扱い上の注意……………34
5. 患者向け資材……………34
6. 同一成分・同効薬……………34
7. 国際誕生年月日……………34
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……………34

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	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
11. 再審査期間	34
12. 投薬期間制限に関する情報	34
13. 各種コード	35
14. 保険給付上の注意	35

## **XI. 文献**

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	37

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38

## **XIII. 備考**

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	39
2. その他の関連資料	39

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ミケルナ配合点眼液は、カルテオロール塩酸塩 2%とラタノプロスト 0.005%を有効成分とする緑内障・高眼圧症治療剤である。本剤はカルテオロールの持続化剤としてアルギン酸を含有し、保存剤のベンザルコニウム塩化物を含まず、かつ室温保存が可能である。

カルテオロール塩酸塩は、大塚製薬株式会社が合成した内因性交感神経刺激様作用(ISA)を有する非選択性のβ遮断薬<sup>1,2)</sup>で、房水産生抑制作用により眼圧を下降させることから、1984年に「緑内障、高眼圧症」を効能・効果として「ミケラン点眼液 1%及び2%」の販売名で承認を取得した。2007年には、アルギン酸を添加して眼圧下降作用を持続化させた<sup>3~7)</sup>1日1回点眼製剤を「ミケランLA点眼液 1%及び2%」の販売名で承認を取得した。一方、ラタノプロストは、房水流出促進作用を持つプロスタグランジン関連薬であり、ファルマシア・アップジョン株式会社（現ファイザー株式会社）により開発され、「キサラン点眼液 0.005%」の販売名で1999年に「緑内障、高眼圧症」を効能・効果として承認された。

緑内障は、「視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」と定義される慢性の視神経症とされ<sup>8)</sup>、その病態は進行性かつ不可逆であり、適切に治療を行わないと失明に至る可能性もあることから、患者は生涯治療を続ける必要がある。緑内障診療ガイドラインによると、点眼治療は患者ごとに目標眼圧を定め、単剤から開始し、効果不十分な場合は他の薬剤に変更するか、他の薬剤との併用（配合点眼薬を含む）を行うこととされている。また、多剤併用療法（配合点眼液を含む）の場合、追加眼圧下降効果とともに副作用に留意し、多剤併用療法の際には配合点眼剤の使用により、アドヒアランスや患者QOLも考慮すべきであるとされている<sup>8)</sup>。

1日1回点眼製剤を組み合わせたミケルナ配合点眼液は、多剤併用療法時に比べ点眼アドヒアランスを向上させ、生涯にわたり確実な眼圧コントロール可能な薬剤を目指して大塚製薬が開発し、2016年9月に製造販売承認を取得した。

2023年9月には、再審査結果が公表（「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更なし）された。

### 2. 製品の治療学的特性

- ① 世界で初めて1日1回製剤同士を配合した点眼液で、1日1回点眼で優れた眼圧下降効果を示す。（10～14頁参照）
  - ・ 眼圧下降効果は、ミケランLA点眼液2%単剤及びラタノプロスト点眼液単剤に対する優越性が検証された。（10～13頁参照）
  - ・ 眼圧下降効果は、ミケランLA点眼液2%及びラタノプロスト点眼液の併用と同程度であった。（14頁参照）
- ② 房水産生抑制と房水流出促進の2つの作用を有する。また、眼底血流増加作用を示す。（16～17頁参照）
- ③ 副作用の概要
 

重大な副作用として喘息発作、失神、房室ブロック、洞不全症候群、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全、冠攣縮性狭心症、虹彩色素沈着があらわれることがある（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

### 3. 製品の製剤学的特性

保存剤のベンザルコニウム塩化物を含まず、かつ室温保存が可能である。（7～8頁参照）

## 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

本剤の用法及び用量に係る承認時に「承認条件」として、医薬品リスク管理計画の策定と実施が付与されていた。再審査において、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたと医薬品医療機器総合機構に判断され、2023年9月6日の再審査結果公示に伴い承認条件は解除された。

## (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

本剤の再審査申請時 RMP は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページで公開されている。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0003.html>



## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

ミケルナ配合点眼液

## (2) 洋名

Mikeluna combination ophthalmic solution

## (3) 名称の由来

カルテオロール塩酸塩を有効成分とした製剤であるミケラン点眼液の頭の”ミケ”と、未来に光を灯す意味で、ローマ神話に登場する月の女神である”ルナ”を組み合わせミケルナと命名した。

## 2. 一般名

## (1) 和名（命名法）

カルテオロール塩酸塩（JAN）

ラタノプロスト（JAN）

## (2) 洋名（命名法）

Carteolol Hydrochloride（JAN）

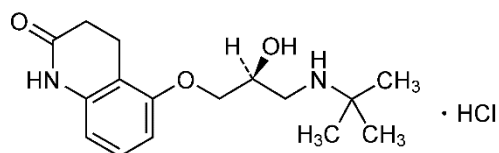
Latanoprost（JAN）

## (3) ステム（stem）

該当しない

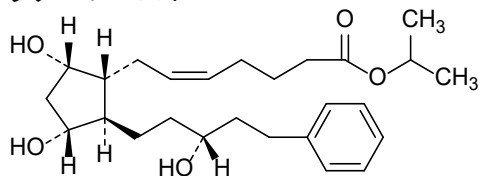
## 3. 構造式又は示性式

カルテオロール塩酸塩



及び鏡像異性体

ラタノプロスト



## 4. 分子式及び分子量

カルテオロール塩酸塩

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl

分子量：328.83

ラタノプロスト

分子式：C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>

分子量：432.59

## 5. 化学名（命名法）又は本質

カルテオロール塩酸塩

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

ラタノプロスト

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

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：OPC-1085EL

## III. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

カルテオロール塩酸塩：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

ラタノプロスト：無色～淡黄色の粘稠性又は油状の液である。

#### (2) 溶解性

カルテオロール塩酸塩：水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）又は酢酸（100）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

[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

ラタノプロスト：アセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）又は酢酸エチルに極めて溶けやすく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。

#### (3) 吸湿性

カルテオロール塩酸塩：吸湿性はなく、臨界相対湿度（CRH）はほぼ 100%

ラタノプロスト：該当資料なし

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

カルテオロール塩酸塩：融点 約 277℃（分解）

ラタノプロスト：該当資料なし

#### (5) 酸塩基解離定数

カルテオロール塩酸塩：pKa=9.74

ラタノプロスト：解離基を有しない

#### (6) 分配係数

カルテオロール塩酸塩：0.21（pH7 緩衝液、n-オクタノール、20℃）

ラタノプロスト：該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

カルテオロール塩酸塩

旋光度：水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

吸光度： $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ （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。

ラタノプロスト

該当資料なし

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

## ①カルテオロール塩酸塩

## 〔各種条件下における安定性〕

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験		室 温	密閉	30 箇月	変化なし
			開放		
加速試験		40℃	密閉		
苛 酷 試 験	温度	50℃	開放		
	湿度	37℃ 75%RH			
		37℃ 91%RH			
	光	直射日光下	開放	6 箇月	わずかに着色したが分解物は認められなかった。
キセノンランプ照射		300 時間		変化なし	

測定項目：性状、確認試験、分解物、乾燥減量、含量等

## ②ラタノプロスト

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

## 〔確認試験法〕

カルテオロール塩酸塩：日局「カルテオロール塩酸塩」による。

ラタノプロスト：赤外吸収スペクトル測定法

## 〔定量法〕

カルテオロール塩酸塩：日局「カルテオロール塩酸塩」による。

ラタノプロスト：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

- (1) 剤形の区別  
水性点眼剤
- (2) 製剤の外観及び性状  
無色～微黄色澄明の液
- (3) 識別コード  
該当しない
- (4) 製剤の物性  
該当資料なし
- (5) その他  
pH：6.0～6.7  
浸透圧比：0.9～1.2（生理食塩液に対する比）  
無菌製剤である。

### 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	有効成分	添加剤
ミケルナ 配合点眼液	1 mL 中 カルテオロール塩酸塩 20mg、 ラタノプロスト 50 $\mu$ g	アルギン酸、ホウ酸、エデト酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム (pH 調整剤)、精製水

#### (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

ラタノプロスト由来の類縁物質：ラタノプロスト遊離酸、5,6-トランスラタノプロスト

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

〔ミケルナ配合点眼液の各種条件下における安定性〕

保存条件		保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 40%RH	点眼容器* (紙箱入り)	36 箇月	分解物の増加 (規格内)、カルテオロール塩酸塩の含量増加 (規格内)	
加速試験	40℃ 20%RH		6 箇月		
苛酷試験	50℃		2 箇月		
	5℃		6 箇月	変化なし	
試験	光	白色・近紫外蛍光灯 a)	点眼容器*	400 時間	変化なし
使用時試験	白色蛍光灯 b)	点眼容器*		35 日	変化なし

測定項目：性状、浸透圧比、pH、類縁物質、不溶性異物、含量等

\*：酸化チタン含有ポリエチレン製ボトル／ポリエチレンノズル／ポリプロピレンキャップ

a) 照度3,000 lx・強度50 μ W/cm<sup>2</sup>

b) 照度800 lx、毎日1滴ずつ滴下

## 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）

ミケルナ配合点眼液の配合変化試験結果は、「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料」の項に記載

## 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

ミケルナ配合点眼液：2.5 mL×10 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル	酸化チタン含有ポリエチレン
キャップ	ポリプロピレン
ノズル	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

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

1滴量の平均値：28.2 mg (27.9 μ L) 注)

注) 保存温度、滴下時の温度、押す力等により変動する。また、( ) 内は密度を基に換算した容量である。

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

原則として、単剤での治療を優先すること。

(解説)

本剤はカルテオロール塩酸塩とラタノプロストの配合点眼液です。本邦の緑内障診療ガイドライン<sup>8)</sup>では、配合点眼液の位置づけ及び意義について、それぞれ「薬物治療は眼圧下降点眼薬の単剤療法から開始し、有効性が確認されない場合には他剤に変更し、有効性が十分でない場合には多剤併用（配合点眼薬を含む）を行う。」及び「原則として配合点眼薬は多剤併用時のアドヒアランス向上が主目的であり、第一選択薬ではない。」と述べています。したがって、原則、単剤治療を優先すべきと考えられることから設定しました。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

国内臨床試験において、本剤を投与した時の有効性及び安全性が確認されたため、用法及び用量を設定した。

### 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)

ラタノプロストの海外の臨床試験において、1日2回点眼した場合、点眼日数の増加に伴って眼圧下降作用の減弱がみられたとの報告<sup>9)</sup>があることから設定しました。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

試験の種類 (実施地域)	対象 (症例数)	概要	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号
臨床薬理試験 (国内)	健康成人男性 (15例)	1日1回、7日間点眼プラセボ対照比較試験	◎	10
	健康成人男性 (30例)	1日1回、7日間点眼実薬対照比較試験	◎	11、12
第Ⅲ相試験 (国内)	原発開放隅角緑内障 (広義)、高眼圧症患者 (238例)	1日1回、8週間点眼ラタノプロスト対照比較試験	◎	13
	原発開放隅角緑内障 (広義)、高眼圧症患者 (193例)	1日1回、8週間点眼カルテオロール塩酸塩対照比較試験	◎	14、15

#### (2) 臨床薬理試験

##### ① 安全性検討第Ⅰ相反復投与試験 (プラセボ対照比較試験)

健康成人男性 15例を対象とした臨床薬理試験において、本剤 (10例) 又はプラセボ (5例) を両眼に1回1滴、1日1回、7日間点眼した。本剤群で認められた治験薬との関連性が否定できな

い有害事象（副作用）は、「結膜充血」が9例（90%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各1例（10%）であった。重症度はいずれも軽度であった<sup>10)</sup>。

社内資料：第I相臨床薬理試験

② 薬物動態検討第I相反復投与試験（実薬対照比較試験）

健康成人男性30例を対象とした臨床薬理試験において、本剤（10例）、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%（10例）、又はラタノプロスト点眼液0.005%（10例）を両眼に1回1滴、1日1回、7日間点眼した。本剤群で認められた副作用は「結膜充血」が6例（60%）、カルテオロール群では「結膜充血」が3例（30%）例、「調節障害」が1例（10%）、ラタノプロスト群では「結膜充血」が8例（80%）、「角膜障害」が3例（30%）、「眼そう痒症」が1例（10%）であった。重症度はいずれも軽度であった<sup>11,12)</sup>。

社内資料：臨床薬物動態試験

山本哲也ほか：あたらしい眼科.2016;33(9):1369-1375.

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〔ラタノプロスト対照比較試験：単盲検比較試験〕<sup>13)</sup>

目的	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とし、本剤の眼圧下降作用のラタノプロスト点眼液0.005%（対照薬）に対する優越性を検証する。
デザイン	多施設共同、無作為化、単盲検（評価者盲検）、実薬対照、並行群間
対象	原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症 （投与例数：本剤群118例、対照薬（ラタノプロスト）群119例）
主な選択基準	年齢：20歳以上80歳以下（同意取得の時点） 両眼とも対象疾患と診断されている患者 眼圧：ラタノプロスト点眼液0.005%による単剤治療4週間後の朝点眼前の眼圧が、片眼は18mmHg以上35mmHg未満、反対眼は35mmHg未満
投与方法・投与期間	<導入期（スクリーニング期間）> ラタノプロスト点眼液0.005%を両眼に1回1滴、1日1回朝、4週間点眼した。 <評価期間> 本剤又は対照薬（ラタノプロスト点眼液0.005%）を両眼に1回1滴、1日1回朝、8週間点眼した。
評価項目・評価基準	<有効性> 主要評価項目：点眼8週後の朝点眼前における眼圧下降値 副次的評価項目：眼圧測定値、眼圧下降値、眼圧下降率 <安全性> 有害事象、身体所見、眼科的自覚症状、点眼液の使用感、バイタルサイン（血圧・脈拍数）、視力検査、眼瞼・生体顕微鏡検査、眼底検査及び臨床検査

【有効性】

<主要評価項目>

本剤群の点眼8週後の朝点眼前の眼圧下降値は、対照薬（ラタノプロスト）群と比較し、有意に上回り、本剤群のラタノプロスト群に対する優越性が検証された（群間差1.3mmHg、95%CI 0.7~1.8mmHg、 $p<0.001$ ）。

<副次的評価項目>

・眼圧下降値

本剤群の眼圧下降値は、対照薬（ラタノプロスト）群と比較し、すべての測定時点で有意に上回った。



## 〔本剤群とラタノプロスト群の眼圧下降値の群間比較 (FAS、LOCF)〕

眼圧測定時期	眼圧下降値 (mmHg)	
	本剤	ラタノプロスト
点眼 4 週後 朝点眼前	2.7 ± 0.2 (115)	1.5 ± 0.2 (118)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	
	1.3 (0.7, 1.8)	
	p 値*	p < 0.0001
朝点眼前	2.9 ± 0.2 (117)	1.6 ± 0.2 (118)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	
	1.3 (0.7, 1.8)	
	p 値*	p < 0.0001
点眼 8 週後 朝点眼 2 時間後	2.1 ± 0.2 (114)	1.0 ± 0.2 (118)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	
	1.0 (0.5, 1.6)	
	p 値*	p = 0.0003
朝点眼 8 時間後	1.7 ± 0.2 (88)	1.0 ± 0.2 (92)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	
	0.7 (0.2, 1.3)	
	p 値*	p = 0.0108

調整済み平均値 ± 標準誤差 (例数)、\* : 対照薬群と本剤群との群間比較 (共分散分析)

## ・眼圧測定値

本剤群の眼圧測定値は、対照薬 (ラタノプロスト) 群と比較し、すべての測定時点で有意に低かった。

## 〔本剤群とラタノプロスト群の眼圧測定値の群間比較 (FAS、LOCF)〕

眼圧測定時期	眼圧測定値 (mmHg)	
	本剤	ラタノプロスト
点眼 4 週後 朝点眼前	17.3 ± 0.2 (115)	18.6 ± 0.2 (118)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	
	-1.3 (-1.8, -0.7)	
	p 値*	p < 0.0001
朝点眼前	17.1 ± 0.2 (117)	18.4 ± 0.2 (118)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	
	-1.3 (-1.8, -0.7)	
	p 値*	p < 0.0001
点眼 8 週後 朝点眼 2 時間後	17.2 ± 0.2 (114)	18.2 ± 0.2 (118)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	
	-1.0 (-1.6, -0.5)	
	p 値*	p = 0.0003
朝点眼 8 時間後	16.7 ± 0.2 (88)	17.4 ± 0.2 (92)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	
	-0.7 (-1.3, -0.2)	
	p 値*	p = 0.0108

調整済み平均値 ± 標準誤差 (例数)、\* : 対照薬群と本剤群との群間比較 (共分散分析)

## ・眼圧下降率

本剤群の眼圧下降率の平均値は、すべての測定時点において対照薬 (ラタノプロスト) 群を上回った。

## 〔本剤群とラタノプロスト群の眼圧下降率 (FAS、LOCF)〕

眼圧測定時期	眼圧下降率 (%)	
	本剤	ラタノプロスト
点眼 4 週後 朝点眼前	13.52 ± 10.14 (115)	7.13 ± 11.01 (118)
	14.53 ± 9.58 (117)	8.02 ± 11.08 (118)
点眼 8 週後 朝点眼 2 時間後	10.30 ± 10.14 (114)	5.24 ± 12.34 (118)
	8.48 ± 11.37 (88)	4.91 ± 9.21 (92)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

## 【安全性】

本剤群で認められた副作用は、「睫毛の成長」及び「霧視」が各2例（1.7%）、「眼そう痒症」、「眼脂」、「点状角膜炎」、「視力障害」、「眼の異物感」、「毛様充血」及び「滴下投与部位刺激感」が各1例（0.8%）であった。重症度はいずれも軽度であった。

ラタノプロスト群で認められた副作用は、「眼瞼色素沈着」が2例（1.7%）、「睫毛の成長」、「眼そう痒症」、「眼瞼紅斑」、「眼刺激」、「結膜充血」が各1例（0.8%）であった。重症度はいずれも軽度であった。

社内資料：ラタノプロスト点眼液との比較試験

【カルテオロール塩酸塩対照比較試験：二重盲検比較試験】<sup>14,15)</sup>

目的	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とし、本剤の眼圧下降作用のカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%（対照薬）に対する優越性を検証する。また、本剤の眼圧下降作用と、ラタノプロスト点眼液 0.005%－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%の併用療法（参照薬）の眼圧下降作用について類似性を考察する。
デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間
対象	原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症 （投与例数：本剤群 78 例、対照薬（カルテオロール LA）群 78 例、参照薬（併用療法）群 37 例）
主な選択基準	年齢：20 歳以上 80 歳以下（同意取得の時点） 両眼とも対象疾患と診断されている患者 眼圧：カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%点眼液による単剤治療 4 週間後の朝点眼前の眼圧が、片眼は 18 mmHg 以上 35 mmHg 未満、反対眼は 35 mmHg 未満
投与方法・投与期間	<導入期（スクリーニング期間）> カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回朝、4 週間、両眼に点眼する。 <評価期間> 本剤群及び対照薬群：本剤又は対照薬（カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%）を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回朝、8 週間点眼した。 参照薬群：ラタノプロスト点眼液 0.005%及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回、朝点眼した。ラタノプロスト点眼液 0.005%を先に点眼し、10 分の間隔をあけてカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%を点眼した。
評価項目・評価基準	<有効性> 主要評価項目：点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値 副次的評価項目：眼圧測定値、眼圧下降値、眼圧下降率 <安全性> 有害事象、身体所見、眼科的自覚症状、点眼液の使用感、バイタルサイン（血圧・脈拍数）、視力検査、眼瞼・生体顕微鏡検査、眼底検査及び臨床検査

## 【有効性】

## 1) 本剤とカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%の比較

## &lt;主要評価項目&gt;

本剤群の点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値は、対照薬（カルテオロール LA）群と比較し、有意に上回り、本剤群のカルテオロール LA 群に対する優越性が検証された（群間差 1.9 mmHg、95%CI 1.3～2.5 mmHg、 $p<0.001$ ）。

## &lt;副次的評価項目&gt;

## ・眼圧下降値

本剤群の眼圧下降値は、対照薬（カルテオロール LA）群に比べ、すべての測定時点で有意に上回った。

## 〔本剤群とカルテオロール LA 群の眼圧下降値の群間比較 (FAS、LOCF)〕

眼圧測定時期	眼圧下降値 (mmHg)		
	本剤	カルテオロール LA	
点眼 4 週後	朝点眼前	3.1 ± 0.2 (78)	1.8 ± 0.2 (77)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	1.3 (0.7、2.0)	
	p 値*	p < 0.0001	
点眼 8 週後	朝点眼前	3.5 ± 0.2 (78)	1.6 ± 0.2 (77)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	1.9 (1.3、2.5)	
	p 値*	p < 0.0001	
点眼 8 週後	朝点眼 2 時間後	2.9 ± 0.2 (76)	0.8 ± 0.2 (77)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	2.1 (1.6、2.7)	
	p 値*	p < 0.0001	
点眼 8 週後	朝点眼 8 時間後	3.0 ± 0.3 (62)	0.3 ± 0.3 (54)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	2.7 (1.9、3.5)	
	p 値*	p < 0.0001	

調整済み平均値 ± 標準誤差 (例数)、\* : 対照薬群と本剤群との群間比較 (共分散分析)

## ・眼圧測定値

本剤群の眼圧測定値は、対照薬 (カルテオロール LA) 群と比較し、すべての測定時点で有意に低かった。

## 〔本剤群とカルテオロール LA 群の眼圧測定値の群間比較 (FAS、LOCF)〕

眼圧測定時期	眼圧測定値 (mmHg)		
	本剤	カルテオロール LA	
点眼 4 週後	朝点眼前	16.7 ± 0.2 (78)	18.0 ± 0.2 (77)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	-1.3 (-2.0、-0.7)	
	p 値*	p < 0.0001	
点眼 8 週後	朝点眼前	16.3 ± 0.2 (78)	18.2 ± 0.2 (77)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	-1.9 (-2.5、-1.3)	
	p 値*	p < 0.0001	
点眼 8 週後	朝点眼 2 時間後	15.7 ± 0.2 (76)	17.8 ± 0.2 (77)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	-2.1 (-2.7、-1.6)	
	p 値*	p < 0.0001	
点眼 8 週後	朝点眼 8 時間後	15.2 ± 0.3 (62)	17.9 ± 0.3 (54)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)	-2.7 (-3.5、-1.9)	
	p 値*	p < 0.0001	

調整済み平均値 ± 標準誤差 (例数)、\* : 対照薬群と本剤群との群間比較 (共分散分析)

## ・眼圧下降率

本剤群の眼圧下降率の平均値は、すべての測定時点で対照薬 (カルテオロール LA) 群を上回った。

## 〔本剤群とカルテオロール LA 群の眼圧下降率 (FAS、LOCF)〕

眼圧測定時期	眼圧下降率 (%)		
	本剤	カルテオロール LA	
点眼 4 週後	朝点眼前	15.58 ± 9.54 (78)	8.80 ± 10.67 (77)
	朝点眼前	17.54 ± 9.19 (78)	8.06 ± 9.29 (77)
点眼 8 週後	朝点眼 2 時間後	15.47 ± 8.74 (76)	4.34 ± 10.20 (77)
	朝点眼 8 時間後	16.08 ± 10.13 (62)	1.01 ± 12.85 (54)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

## 2) 本剤とラタノプロスト点眼液 0.005%及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%の併用療法の類似性

本剤群でみられた各時点の眼圧測定値、眼圧下降値及び眼圧下降率は、いずれも参照薬（併用療法）群と類似しており、本剤の眼圧下降効果は併用療法と同程度であった。

## 〔本剤群と併用療法群の眼圧測定値、眼圧下降値及び眼圧下降率（FAS、LOCF）〕

項目	眼圧測定時期		本剤	併用療法
	点眼 4 週後	朝点眼前		
眼圧測定値 (mmHg)	点眼 4 週後	朝点眼前	16.7 ± 2.2 (78)	16.9 ± 2.6 (35)
		朝点眼前	16.3 ± 2.1 (78)	16.6 ± 2.6 (37)
	点眼 8 週後	朝点眼 2 時間後	15.7 ± 2.1 (76)	16.3 ± 3.1 (37)
		朝点眼 8 時間後	15.4 ± 2.4 (62)	15.8 ± 2.6 (30)
眼圧下降値 (mmHg)	点眼 4 週後	朝点眼前	3.1 ± 2.0 (78)	2.7 ± 2.1 (35)
		朝点眼前	3.5 ± 1.9 (78)	3.1 ± 2.3 (37)
	点眼 8 週後	朝点眼 2 時間後	2.9 ± 1.8 (76)	2.3 ± 2.4 (37)
		朝点眼 8 時間後	3.1 ± 2.1 (62)	2.5 ± 2.4 (30)
眼圧下降率 (%)	点眼 4 週後	朝点眼前	15.58 ± 9.54 (78)	13.73 ± 10.26 (35)
		朝点眼前	17.54 ± 9.19 (78)	15.65 ± 10.78 (37)
	点眼 8 週後	朝点眼 2 時間後	15.47 ± 8.74 (76)	12.46 ± 12.53 (37)
		朝点眼 8 時間後	16.08 ± 10.13 (62)	13.13 ± 11.18 (30)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

## 〔本剤群と併用療法群の眼圧下降値の群間差と 95%信頼区間（FAS、LOCF）〕

眼圧測定時期	眼圧下降値 (mmHg)		
	本剤	併用療法	
点眼 4 週後	朝点眼前	3.1 ± 0.2 (78)	2.7 ± 0.3 (35)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)		0.4 (-0.4, 1.2)
	朝点眼前	3.5 ± 0.2 (78)	3.1 ± 0.3 (37)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)		0.4 (-0.4, 1.1)
点眼 8 週後	朝点眼 2 時間後	2.9 ± 0.2 (76)	2.3 ± 0.3 (37)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)		0.6 (-0.1, 1.4)
	朝点眼 8 時間後	3.0 ± 0.2 (62)	2.5 ± 0.4 (30)
	群間差と 95%信頼区間 (下限、上限)		0.5 (-0.3, 1.4)

調整済み平均値 ± 標準誤差 (例数) 、\* : 併用療法群と本剤群との群間比較 (共分散分析)

## 【安全性】

本剤群で認められた副作用は、「眼痛」が 3 例 (3.8%)、「結膜充血」、「眼刺激」、「眼充血」、「眼の異常感」、「眼瞼炎」、「眼の異物感」及び「眼そう痒症」が各 2 例 (2.6%)、「角膜障害」、「アレルギー性結膜炎」、「点状角膜炎」、「霧視」、「下痢」が各 1 例 (1.3%) であった。重症度はいずれも軽度であった。

対照薬（カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%）群で認められた副作用は「味覚異常」、「結膜充血」が各 1 例 (1.3%) であった。重症度はいずれも軽度であった。

併用療法群で認められた副作用は、「結膜充血」が 2 例 (5.4%)、「眼刺激」、「眼充血」、「角膜障害」、「眼瞼紅斑」及び「多毛症」が各 1 例 (2.7%) であった。重症度はいずれも軽度であった。

社内資料：カルテオロール塩酸塩持続性点眼液との比較試験

社内資料：ラタノプロスト点眼液とカルテオロール塩酸塩持続性点眼液の併用療法の眼圧下降作用との類似性検討

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

## 1) 使用成績調査（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)

## 《特定使用成績調査》

ミケルナ配合点眼液 特定使用成績調査（長期）を実施した。

[ミケルナ配合点眼液 特定使用成績調査（長期）]

調査の目的	緑内障又は高眼圧症にミケルナ配合点眼液を使用する患者について、2年間の観察を行い、使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的とした。
対象症例数	安全性解析対象症例数：312例、有効性解析対象症例数：299例

## 【結果】

## &lt;安全性&gt;

安全性解析対象症例 312 例において 56 例の副作用が報告された（副作用発現割合 17.95%（56 例/312 例））。主な副作用は、視野欠損、角膜障害が各 4.17%（13/312 例）、眼瞼炎 1.60%（5/312 例）、眼瞼色素沈着、結膜充血、視野検査異常が各 1.28%（4/312 例）、点状角膜炎、霧視が各 0.64%（2/312 例）であった。承認時と比較して、本調査で特に問題となる傾向は認められなかった。

## &lt;有効性&gt;

## 〔眼圧〕

有効性解析対象 533 眼中、投与前の眼圧測定値がある 524 眼の投与前値は  $15.3 \pm 4.0$  mmHg（平均値±標準偏差、以下同様）であった。眼圧下降値（投与前の眼圧測定値－各評価時期の眼圧測定値）については、投与開始 1 カ月後の眼圧下降値は、 $2.3 \pm 2.8$  mmHg（246 眼）で、投与開始 1 カ月～24 カ月まで  $0.9 \sim 2.3$  mmHg で推移し、投与開始 24 カ月後の眼圧下降値は、 $1.7 \pm 2.5$  mmHg（134 眼）であった。

## 〔視野〕

調査担当医師による報告で、投与前の観察時点と比較して最終評価時で視野障害が悪化していなかった眼数割合は、緑内障性視野障害が 88.2%（402/456 眼）、中心視野障害が 95.1%（424/446 眼）であった。

## 〔前眼部所見〕

投与開始前から最終評価時まで、「有」の割合が、「虹彩色素沈着」（投与前：3.8%、最終評価時：4.0%）及び「その他の前眼部所見」（投与前：1.5%、最終評価時：2.1%）でわずかに増加したのみで、その他の「角膜上皮障害」等の前眼部所見については投与前より減少しており、2年間の長期投与による前眼部所見への影響について特段の問題は認められなかった。

## 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

該当しない

## (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

#### (1) $\beta$ 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。

#### (3) プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体

トラボプロスト、ビマトプロスト、タフルプロストなど。

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

本剤は、内因性交感神経刺激様作用を有する  $\beta$  受容体遮断薬であるカルテオロール塩酸塩と、プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  誘導体であり、プロスタノイド受容体の一つである FP 受容体に対して高い親和性を示すラタノプロストの配合点眼液である。

#### (1) 作用部位・作用機序

カルテオロール塩酸塩は房水産生の抑制、ラタノプロストはぶどう膜強膜流出路からの房水流出量の増加という異なる作用機序により房水動態に影響を与えることで眼圧を下降させると考えられる。



<カルテオロール塩酸塩>

#### 1) 作用機序

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、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<sup>16,17)</sup>。

2) 眼圧を指標とした  $\beta$  遮断作用

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<sup>18)</sup>。

## 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<sup>19)</sup>。

## &lt;ラタノプロスト&gt;

## 1) 作用機序

サルにおいて、constant pressure infusion 法及び <sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I 標識アルブミン灌流法により房水動態に及ぼす影響を評価した試験で、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出量を有意に増加させた。このことから、ラタノプロストはぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進させることで、眼圧を下降させると推察される<sup>20)</sup>。

## 2) プロスタノイド受容体に対する作用

ラタノプロストの各プロスタノイド受容体 (FP、EP1、EP2、EP3、DP/IP、及び TP 受容体) に対する 50%効果濃度は、それぞれ  $3.6 \times 10^{-9}$ 、 $6.9 \times 10^{-6}$ 、 $3.6 \times 10^{-4}$ 、 $1.7 \times 10^{-5}$ 、 $> 1.0 \times 10^{-2}$  及び  $1.1 \times 10^{-4}$  mol/L であった。このことから、ラタノプロストは FP 受容体に対して選択的に作用すると考えられた<sup>20)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

## &lt;カルテオロール塩酸塩&gt;

## 1) 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<sup>21)</sup>。
- 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<sup>18)</sup>。
- 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<sup>18)</sup>。
- 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<sup>18)</sup>。

## 2) 眼底血流増加作用

健康成人にカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%を 1 回点眼し、レーザースペックル法により視神経乳頭での組織血流量を測定したところ、視神経乳頭近傍上耳側網脈絡膜において組織血流の指標となる Mean blur rate (MBR) 値の有意な増加が認められている<sup>22)</sup>。

## &lt;ラタノプロスト&gt;

## 1) 眼圧下降作用

- ①正常眼圧のサルにおいて、ラタノプロスト  $1 \mu\text{g}$  を単回点眼した場合、眼圧下降作用が認められた<sup>23)</sup>。
- ②サルのレーザー照射誘発高眼圧試験において、ラタノプロスト  $2.5 \mu\text{g}$  を 5 日間反復点眼した場合、点眼初日より有意な眼圧下降が認められ、イソプロピルウノプロストン  $60 \mu\text{g}$  を上回る眼圧下降作用を示した<sup>24)</sup>。
- ③白色ウサギの正常眼圧に対する試験において、ラタノプロストは眼圧下降作用を示さなかった<sup>25)</sup>。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

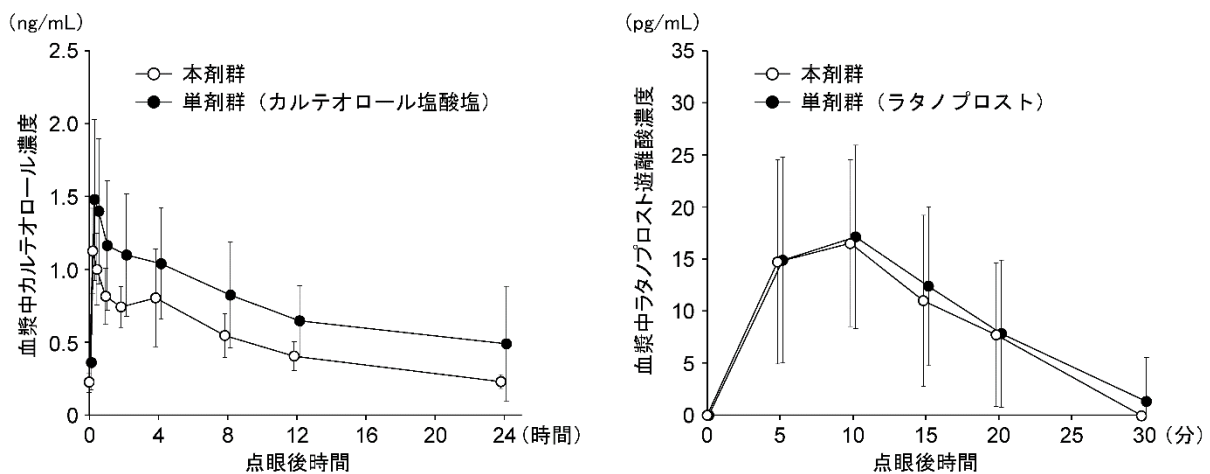
## 1. 血中濃度の推移

## (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

健康成人に本剤を両眼に1回1滴、1日1回、7日間反復点眼した時、点眼7日目のカルテオロールの最高血漿中濃度（平均値）は1.174 ng/mL、 $t_{max}$ （中央値）は15分、半減期（平均値）は13.5時間であり、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%点眼時と比べやや低く推移したものの明確な違いはみられなかった。また、ラタノプロスト遊離酸の最高血漿中濃度（平均値）は18.47 pg/mL、 $t_{max}$ （中央値）は5分、半減期（平均値）は11.7分であり、ラタノプロスト点眼液0.005%点眼時と同様に推移した。血漿中の両有効成分はそれぞれ高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いた内部標準法により測定された<sup>12)</sup>。



〔健康成人における本剤1日1回7日間反復点眼後の血漿中濃度推移〕

平均値±標準偏差、n=10

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 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

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) 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

＜ラタノプロスト＞

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に加水分解され、角膜を透過した<sup>26)</sup>。

## 5. 分布

## (1) 血液－脳関門通過性

＜カルテオロール塩酸塩＞

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）<sup>27)</sup>。

## (2) 血液－胎盤関門通過性

＜カルテオロール塩酸塩＞

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）<sup>28)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

＜カルテオロール塩酸塩＞

ラットで乳汁への移行が認められた（経口投与時）<sup>29)</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

眼組織内濃度（動物データ）：

本剤を有色ウサギに単回点眼した時の眼組織（房水、虹彩・毛様体、角膜、結膜）中のラタノプロスト遊離酸濃度は、単剤（ラタノプロスト点眼液0.005%）点眼時と同程度であった。房水及び虹彩・毛様体中のカルテオロール濃度は、単剤（カルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%）点眼時の1.7～2.2倍を示し、角膜及び結膜中濃度は同程度であった<sup>12)</sup>。

## (6) 血漿蛋白結合率

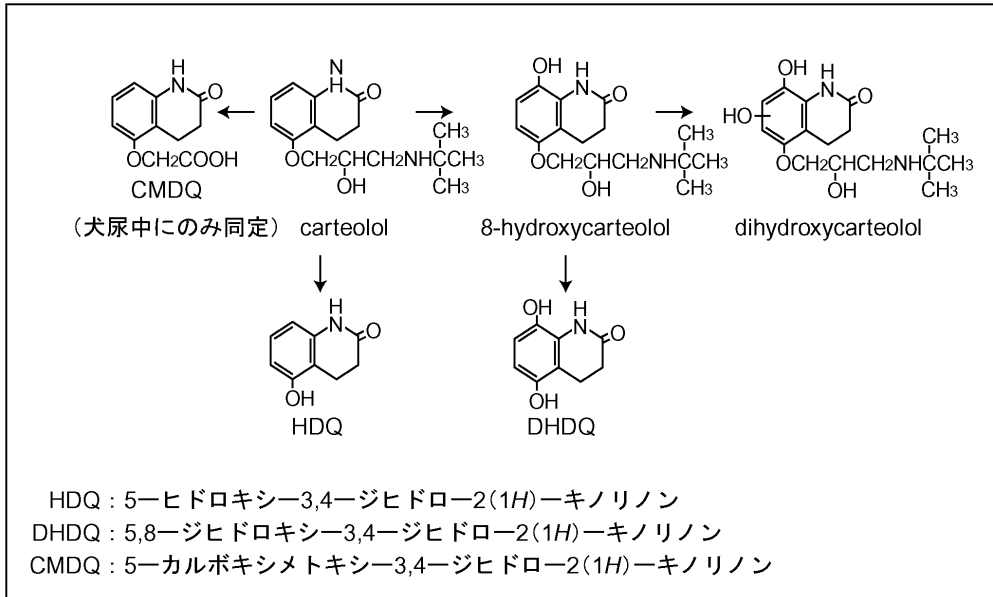
＜カルテオロール塩酸塩＞

約 15%<sup>30)</sup>

## 6. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

&lt;カルテオロール塩酸塩&gt;



〔カルテオロールの推定代謝経路〕

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

&lt;カルテオロール塩酸塩&gt;

CYP2D6<sup>31)</sup>

## (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

&lt;カルテオロール塩酸塩&gt;

<sup>14</sup>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能の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能は点眼眼の1/200と低く、放射能の41%が未変化体、46%がグルクロン酸抱合体、8%が8-ヒドロキシカルテオロールであった<sup>32)</sup>。

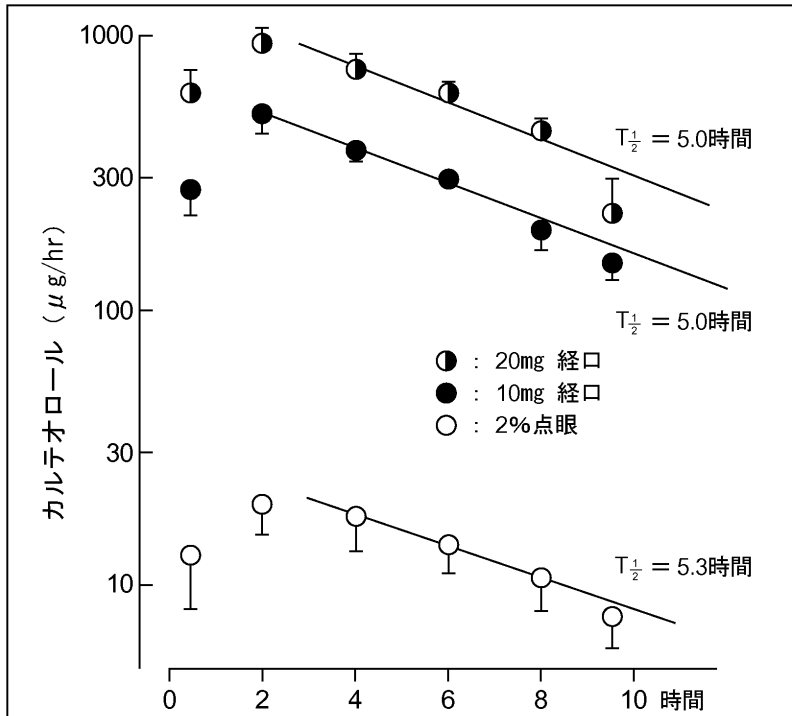
&lt;ラタノプロスト&gt;

エステラーゼにより加水分解されたラタノプロスト遊離酸が薬理活性本体である<sup>33)</sup>。

## 7. 排泄

＜カルテオロール塩酸塩＞

カルテオロール塩酸塩 10mg あるいは 20mg 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<sup>34)</sup>。



〔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〕

## 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）

## 2.1 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ますので、このような患者には本剤を投与しないでください。

## 2.2 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〔これらの症状が増悪するおそれがある。〕〔11.1.1 参照〕

（解説）

本剤の有効成分の1つである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<sup>35)</sup>、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ります。

気管支平滑筋は $\beta_2$ 受容体優位であり、 $\beta_2$ 受容体の刺激により弛緩され、気管支が拡張しますが、 $\beta$ 遮断剤により $\beta_2$ 受容体を遮断すると、気管支平滑筋が収縮し<sup>36)</sup>、喘息発作が誘発又は症状が悪化するおそれがあります。

## 2.3 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）又は心原性ショックのある患者〔これらの症状が増悪するおそれがある。〕〔11.1.3 参照〕

（解説）

本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩点眼液の禁忌に基づき設定しました。

心臓は $\beta_1$ 受容体の刺激により、心筋収縮力が増強し、心拍数が増加します。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<sup>36)</sup>、 $\beta$ 遮断剤はこれらを抑制するため、上記項目を禁忌としました。

- ・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ます。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ります。

- ・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ります。

- ・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ります。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

## 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」の項参照

## 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 全身的に吸収される可能性があり、 $\beta$ 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)

本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩点眼液の重要な基本的注意に基づき設定しました。点眼液は鼻涙管を經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 $\beta$ 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ります。本剤の有効成分であるカルテオロール塩酸塩は $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受容体の両方を遮断します。心臓や平滑筋(子宮、腸管、気管支)、血管等には $\beta$ 受容体が存在しており、 $\beta$ 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き( $\beta_1$ 作用)、気管では気管平滑筋の弛緩に働いています( $\beta_2$ 作用)。そのため、 $\beta$ 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ります( $\beta_1$ 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もあります( $\beta_2$ 遮断作用)<sup>36)</sup>。

- 8.2 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。[11.1.4 参照]

(解説)

本剤の有効成分の1つであるラタノプロストの重要な基本的注意に基づき設定しました。

- 8.3 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。

(解説)

本剤の有効成分の1つであるラタノプロストの重要な基本的注意に基づき設定しました。

- 8.4 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

(解説)

本剤の有効成分の1つであるラタノプロストの重要な基本的注意に基づき設定しました。

なお、本剤の承認時までの臨床試験において、霧視の副作用発現頻度は1.5%(3/196)でした。

## 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 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。[11.1.3 参照]

(解説)

本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩点眼液の慎重投与に基づき設定しました。

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ます。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ります。

## 9.1.2 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。[11.1.3 参照]

(解説)

本剤の有効成分の1つである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ります（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しますが、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ります。

#### 9.1.3 コントロール不十分な糖尿病の患者

血糖値に注意すること。低血糖症状を起こしやすく、かつ症状をマスクすることがある。

（解説）

本剤の有効成分の1つである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ります（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ります<sup>37)</sup>。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（外国症例）で報告されています。

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<sub>2</sub>受容体を介したものと考えられており<sup>36)</sup>、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ります。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、頻脈が起きますが、β<sub>1</sub>受容体の遮断によりこれらの症状をマスクしやすくなります<sup>37)</sup>。

#### 9.1.4 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ますが、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します<sup>38)</sup>。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ります。

#### 9.1.5 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。

（解説）

本剤の有効成分の1つであるラタノプロストの慎重投与に基づき設定しました。

#### 9.1.6 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。

（解説）

本剤の有効成分の1つであるラタノプロストの慎重投与に基づき設定しました。

#### 9.1.7 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。

（解説）

本剤の有効成分の1つであるラタノプロストの慎重投与に基づき設定しました。

#### 9.1.8 閉塞隅角緑内障の患者

使用経験がない。

（解説）

本剤では、承認時までの臨床試験において、閉塞隅角緑内障患者への投与は行っておりません。

#### (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。ラタノプロストは動物実験（妊娠ウサギ）における器官形成期投与試験において、臨床用量の約 80 倍量（ $5.0 \mu\text{g/kg/日}$ ）を静脈内投与したことにより、流産及び後期吸収胚の発現率増加、胎児体重の減少が認められている。

## (解説)

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はありませんので、妊娠中の投与に設定しました。

## (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。カルテオロール塩酸塩及びラタノプロストは動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

## (解説)

ヒトにおいて乳汁中への移行に関する報告はありませんが、本剤の有効成分の1つである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ます。また、本剤の有効成分の1つであるラタノプロストの注意に基づき設定しました。

## (7) 小児等

## 9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。カルテオロール塩酸塩点眼液 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。

## (解説)

本剤は小児等に対する臨床試験は実施していませんので、安全性は確立していません。

なお、本剤の有効成分の1つ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ませんが、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ます。

## (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)

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ます。

## 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
$\beta$ 遮断剤 (全身投与)	全身的な $\beta$ 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 $\beta$ 遮断作用を増強させる。

## (解説)

本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩点眼液の類薬チモロールマレイン酸塩点眼液と

VII. 薬物動態に関する項目

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ります(外国症例)<sup>39)</sup>。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ります。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩点眼液の併用注意に基づき設定しました。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ります<sup>40, 41)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

本剤の有効成分の1つであ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ります。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ます<sup>40, 42)</sup>。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ります。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩点眼液の併用注意に基づき設定しました。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作用が優位になります。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ます<sup>43)</sup>。

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>44, 45)</sup> 。	機序不明

(解説)

本剤の有効成分の1つであるラタノプロストの併用注意に基づき設定しました。

8. 副作用

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。



## (1) 重大な副作用と初期症状

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 喘息発作（頻度不明）

$\beta$ -受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、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。[2.2 参照]

## (解説)

本剤の有効成分の1つである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ります。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ました<sup>35, 46)</sup>。

## 11.1.2 失神（頻度不明）

高度な徐脈に伴う失神があらわれることがある。

## (解説)

本剤の有効成分の1つである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ります。

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、徐脈は改善しました<sup>47)</sup>。

## 11.1.3 房室ブロック、洞不全症候群、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全、冠攣縮性狭心症（いずれも頻度不明）

$\beta$ -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、房室ブロック、洞不全症候群、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全、冠攣縮性狭心症があらわれることがある。[2.3, 9.1.1, 9.1.2 参照]

## (解説)

本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩の経口製剤で報告され、その「重大な副作用」に記載されている循環器系の副作用報告について、カルテオロール塩酸塩点眼製剤でも循環器系の副作用報告が集積されているため、「房室ブロック、洞不全症候群、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全、冠攣縮性狭心症」を記載しています。

## 11.1.4 虹彩色素沈着（頻度不明）

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。[8.2 参照]

## (解説)

本剤の有効成分の1つであるラタノプロストの重大な副作用に基づき設定しました。

## 11.1.5 眼類天疱瘡（頻度不明）

結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等があらわれることがある。

## (解説)

本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩点眼液の重大な副作用に基づき設定しました。

## 11.1.6 脳虚血、脳血管障害（いずれも頻度不明）

## (解説)

本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩点眼液の重大な副作用に基づき設定しました。

## 11.1.7 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

## (解説)

本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩点眼液の重大な副作用に基づき設定しました。

## (2) その他の副作用

## 11.2 その他の副作用

種類/頻度	5%未満	頻度不明
眼	眼刺激、そう痒感、眼痛、眼充血（結膜充血、毛様充血等）、霧視、眼脂、結膜炎、角膜障害（角膜炎等）、眼瞼炎、視力障害、眼の異物感、眼の異常感、睫毛の異常（睫毛が濃く、太く、長くなる）	結膜濾胞、ぶどう膜炎、虹彩炎、角膜びらん、角膜浮腫、角膜沈着物、角膜混濁、眼瞼色素沈着、眼瞼部多毛、眼瞼浮腫、眼瞼発赤、眼瞼溝深化、接触性皮膚炎、羞明、前房細胞析出、流涙、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）及びそれに伴う視力低下、眼底黄斑部の浮腫・混濁 <sup>注)</sup> 、偽眼類天疱瘡、虹彩囊腫
循環器		徐脈、不整脈、動悸、胸痛、低血圧、狭心症
呼吸器		呼吸困難、咳、鼻症状（くしゃみ、鼻水、鼻づまり）、咽喉頭症状（違和感等）
その他	下痢	頭痛、不快感、倦怠感、めまい、悪心、味覚異常（苦味等）、皮膚炎、発疹、そう痒感、関節痛、血糖値の低下、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) カルテオロール塩酸塩点眼液において、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。

## (解説)

重症筋無力症の増悪は、本剤の有効成分の1つであるカルテオロール塩酸塩の類薬で発現したとの報告に基づき記載しました<sup>48)</sup>。

## ◆副作用頻度一覧表等

&lt;承認時&gt;

承認時までの国内臨床試験において、196 例中 23 例（11.7%）に副作用が認められている。

	承認時
調査症例数	196
副作用発現症例数	23
副作用発現症例率 (%)	11.7

副作用等の種類	発現症例数 (%)
眼障害	
睫毛の成長	2 (1.0)
霧視	3 (1.5)
眼そう痒症	3 (1.5)
眼脂	1 (0.5)
角膜障害	1 (0.5)
点状角膜炎	2 (1.0)
眼瞼炎	2 (1.0)
視力障害	1 (0.5)
眼の異物感	3 (1.5)
眼の異常感	2 (1.0)

副作用等の種類	発現症例数 (%)
眼障害 (つづき)	
毛様充血	1 (0.5)
結膜充血	2 (1.0)
アレルギー性結膜炎	1 (0.5)
眼充血	2 (1.0)
眼刺激	2 (1.0)
眼痛	3 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
滴下投与部位刺激感	1 (0.5)
胃腸障害	
下痢	1 (0.5)

副作用発現数 (%) は、(副作用発現数/安全性解析対象症例数) × 100 で算出した。

副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 17.0)」の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計した。

&lt;製造販売後 (再審査終了時資料) &gt;

特定使用成績調査 (長期) において、312 例中 56 例 (17.95%) に副作用が認められている。

	特定使用成績調査
調査症例数	312
副作用発現症例数	56
副作用発現症例率 (%)	17.95

副作用等の種類	発現症例数 (%)
神経系障害	
感覚鈍麻	1 (0.32)
老年認知症	1 (0.32)
眼障害	
眼精疲労	1 (0.32)
眼瞼色素沈着	4 (1.28)
眼瞼炎	5 (1.60)
結膜濾胞	1 (0.32)
ドライアイ	1 (0.32)
眼瞼紅斑	1 (0.32)
眼刺激	1 (0.32)
眼痛	1 (0.32)
角膜炎	1 (0.32)
点状角膜炎	2 (0.64)
霧視	2 (0.64)
視力低下	1 (0.32)
視野欠損	13 (4.17)
眼の異物感	1 (0.32)
結膜充血	4 (1.28)

副作用等の種類	発現症例数 (%)
眼障害 (つづき)	
眼そう痒症	1 (0.32)
角膜障害	13 (4.17)
心臓障害	
不整脈	1 (0.32)
期外収縮	1 (0.32)
動悸	1 (0.32)
ストレス心筋症	1 (0.32)
血管障害	
充血	1 (0.32)
胃腸障害	
悪心	1 (0.32)
一般・全身障害および投与部位の状態	
胸部不快感	1 (0.32)
臨床検査	
血圧低下	1 (0.32)
眼圧上昇	1 (0.32)
視野検査異常	4 (1.28)

副作用発現数 (%) は、(副作用発現数/安全性解析対象症例数) × 100 で算出した。

副作用等の種類は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 24.0)」の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計した。

## 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嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・本剤は眼表面でのカルテオロール塩酸塩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。

(解説)

- ・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ります。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するため記載しました。
- ・点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがあります。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ました。
- ・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、持続性を発揮します。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ります。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してください。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してください。
- ・本剤の有効成分の 1 つであるラタノプロストの注意に基づき設定しました。

## 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

ラタノプロストは、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)

本剤の有効成分の 1 つであるラタノプロストの注意に基づき設定しました。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

## 15.2 非臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

本剤の有効成分の 1 つであるラタノプロストの注意に基づき設定しました。

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

＜カルテオロール塩酸塩＞

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて、中枢神経系、呼吸及び循環器系、消化器系、自律神経系、平滑筋臓器、骨格筋、水及び電解質代謝などに及ぼす影響を検討した結果、臨床での点眼時に特に留意すべきと思われる薬理作用は認められなかった。

＜ラタノプロスト＞

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びサルを用いて、中枢神経系、呼吸及び循環器系、消化器系、自律神経系、平滑筋臓器、水及び電解質代謝、血液凝固系などに及ぼす影響を検討した結果、臨床での点眼時に特に留意すべきと思われる薬理作用は認められなかった。

#### (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

＜カルテオロール塩酸塩＞

50%致死量は、マウス及びラットの静脈内投与で 54.5mg/kg 以上、経口投与で 810mg/kg 以上、白色ウサギの静脈内投与では 112mg/kg 以上であった。

＜ラタノプロスト＞

50%致死量又は概略の致死量は、マウス及びラットの静脈内投与で 2mg/kg 以上、経口投与で 50mg/kg 以上、イヌの静脈内投与では 680  $\mu$ g/kg 以上であった。

#### (2) 反復投与毒性試験

＜カルテオロール塩酸塩＞

ラットに 10～900mg/kg/日を 12 週間反復経口投与して検討したところ、無毒性量は 50～150mg/kg/日であった。また、ラットに 15～375mg/kg/日を 52 週間反復経口投与して検討したところ、無毒性量は 75mg/kg/日であった。

＜ラタノプロスト＞

ラットに 5～250  $\mu$ g/kg/日、イヌに 1～100  $\mu$ g/kg/日をそれぞれ 13 週間反復静脈内投与して検討したところ、無毒性量は雌雄共にそれぞれラットでは 35  $\mu$ g/kg/日、イヌでは 1  $\mu$ g/kg/日であった。また、サルに 2～100  $\mu$ g/眼/日、有色ウサギに 10～100  $\mu$ g/眼/日をそれぞれ片眼に 1 日 2 回（6～8 時間間隔）、52 週間反復点眼して検討したところ、無毒性量は全身に対してはサル及び有色ウサギともに 100  $\mu$ g/眼/日であり、眼局所に対してはサルでは 2  $\mu$ g/眼/日未満、有色ウサギでは 10  $\mu$ g/眼/日であった。

#### (3) 遺伝毒性試験

＜カルテオロール塩酸塩＞

微生物を用いた修復試験、復帰突然変異試験及び宿主経路試験において、遺伝毒性を疑わせる所見は認められなかった。

＜ラタノプロスト＞

細菌を用いた復帰突然変異試験、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 合成試験において、遺伝毒性を疑わせる所見は認められなかった。哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験において高濃度で染色分体を中心とした構造異常を誘発したものの、復帰突然変異コロニー数を増加させなかった。

## (4) がん原性試験

## &lt;カルテオロール塩酸塩&gt;

マウス及びラットにそれぞれ 20~40mg/kg/日を 104 週間混餌投与した結果、いずれの動物種においてもがん原性は認められなかった。

## &lt;ラタノプロスト&gt;

マウスに 2~200  $\mu$ g/kg/日を 88 週間 (雄) 又は 92 週間 (雌)、ラットに 2~200  $\mu$ g/kg/日を 104 週間 (雄) 又は 97 週間 (雌)、それぞれ強制経口投与した結果、いずれの動物種においてもがん原性は認められなかった。

## (5) 生殖発生毒性試験

## &lt;カルテオロール塩酸塩&gt;

妊娠前及び妊娠初期投与試験：マウスの妊娠前及び妊娠初期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児において 15mg/kg/日であった。

器官形成期投与試験：マウスの器官形成期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児において 150mg/kg/日であった。ラットの器官形成期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児・新生児において 150mg/kg/日であった。また、白色ウサギの器官形成期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児において 30mg/kg/日であった。

周産期及び授乳期投与試験：マウスの周産期及び授乳期に経口投与して検討したところ、無毒性量は母獣・新生児において 150mg/kg/日であった。

## &lt;ラタノプロスト&gt;

妊娠前及び妊娠初期投与試験：ラットの妊娠前及び妊娠初期に静脈内投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児において 250  $\mu$ g/kg/日であった。

器官形成期投与試験：ラットの器官形成期に静脈内投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児において 250  $\mu$ g/kg/日であった。白色ウサギの器官形成期に静脈内投与して検討したところ、無毒性量は母獣・胎児において 1  $\mu$ g/kg/日であった。

周産期及び授乳期投与試験：ラットの周産期及び授乳期に静脈内投与して検討したところ、無毒性量は母獣・新生児において 10  $\mu$ g/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験<sup>49)</sup>

眼一次刺激性試験：有色ウサギにカルテオロール塩酸塩 2%/ラタノプロスト 0.005%配合点眼液を 1 日 4 回点眼しても、眼刺激性は認められなかった。

眼累積刺激性試験：有色ウサギにカルテオロール塩酸塩 2%/ラタノプロスト 0.005%配合点眼液を 1 日 2 回、2 週間反復点眼しても、眼刺激性は認められなかった。

## (7) その他の特殊毒性

## ①抗原性試験

## &lt;カルテオロール塩酸塩&gt;

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、白色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。

## &lt;ラタノプロスト&gt;

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受動皮膚アナフィラキシー試験、加えてマウス及びラットを用いた異種受動皮膚アナフィラキシー試験において抗原性は認められなかった。また、モルモットを用いた 100  $\mu$ g/mL 点眼液の皮膚感作性の検討において、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：ミケルナ配合点眼液 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：カルテオロール塩酸塩 劇薬  
 ラタノプロスト 劇薬

### 2. 有効期間

30 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
 くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし  
 同 効 薬：β遮断薬 カルテオロール塩酸塩、チモロールマレイン酸塩、ベタキソロール塩酸塩等  
 プロスタグランジン製剤 ラタノプロスト、タフロプロスト、トラボプロスト等

### 7. 国際誕生年月日

2016年9月28日（日本）

### 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
ミケルナ配合点眼液	2016年9月28日	22800AMX00683000	2016年11月18日	2017年1月11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

再審査結果通知年月日：2023年9月6日

再審査結果の内容：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第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。（効能又は効果、用法及び用量に変更なし）

### 11. 再審査期間

6年（2016年9月28日～2022年9月27日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。



## 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
ミケルナ配合点眼液	1319823Q1026	1319823Q1026	125099201	622509901

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Yabuuchi, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1974; 24(6): 853-861. (PMID: 4618580)
- 2) Zimmerman, T. J. : J. Ocul. Pharmacol. 1993; 9(4): 373-384. (PMID: 7906296)
- 3) Tissié, G. et al. : J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2002; 18(1): 65-73. (PMID: 11858616)
- 4) 山本 哲也ほか : 日本眼科学会雑誌. 2007; 111(6): 463-472.
- 5) 川瀬 和秀ほか : 日本眼科学会雑誌. 2010; 114(11): 976-982.
- 6) Trinquand, C. et al. : J. Fr. Ophthalmol. 2003; 26(2): 131-136. (PMID: 12660585)
- 7) Demailly, P. et al. : Br. J. Ophthalmol. 2001; 85(8): 921-924. (PMID: 11466245)
- 8) 阿部 春樹ほか : 日本眼科学会雑誌. 2012; 116(1): 3-46.
- 9) Nagasubramanian, S. et al. : Ophthalmology. 1993; 100(9): 1305-1311. (PMID: 8371916)
- 10) 社内資料 : 第 I 相臨床薬理試験 (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.1)
- 11) 社内資料 : 臨床薬物動態試験 (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.1)
- 12) 山本哲也ほか : あたらしい眼科. 2016; 33(9): 1369-1375.
- 13) 社内資料 : ラタノプロスト点眼液との比較試験 (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.2)
- 14) 社内資料 : カルテオロール塩酸塩持続性点眼液との比較試験 (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.2)
- 15) 社内資料 : ラタノプロスト点眼液とカルテオロール塩酸塩持続性点眼液の併用療法の眼圧下降作用との類似性検討 (2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.3.2)
- 16) 新家 眞ほか : 日本眼科学会雑誌. 1980; 84(12): 2085-2091.
- 17) 松生俊和ほか : 眼科臨床医報. 1983; 77(10): 1654-1657.
- 18) 渡辺耕三ほか : 応用薬理. 1983; 26(1): 1-8.
- 19) 社内資料 : カルテオロール塩酸塩と他剤との相互作用
- 20) Stjernschantz, J. et al. : Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res. 1995; 23: 513-518. (PMID: 7732899)
- 21) 社内資料 : ウサギにおける眼圧上昇抑制作用(ミケラン LA 点眼液 : 2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.2.2)
- 22) 梅田和志ほか : あたらしい眼科. 2013; 30(3): 405-408.
- 23) Stjernschantz, J. et al. : Drugs of the Future. 1992; 17(8): 691-704.
- 24) Serle, J.B. et al. : Jpn. J. Ophthalmol. 1998; 42(2): 95-100. (PMID: 9587840)
- 25) 谷口 徹 : あたらしい眼科. 1997; 14(12): 1831-1833.
- 26) Basu, S. et al. : Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1994; 50(4): 161. (PMID: 8022849)
- 27) 郡 英明ほか : 応用薬理. 1976; 12(5): 747-750.
- 28) 郡 英明ほか : 日薬理誌. 1976; 72: 341-350.
- 29) 社内資料 : 乳汁移行性試験
- 30) 社内資料 : ヒト血漿蛋白結合試験
- 31) Kudo, S. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997; 52(6): 479-485. (PMID: 9342584)
- 32) 藤尾直希ほか : 日本眼科学会雑誌. 1984; 88(2): 236-241.
- 33) 小林茂樹 : 日医大医会誌. 2012; 8(2): 134-142.
- 34) 社内資料 : ヒトにおける血中濃度及び尿中排泄
- 35) 厚生省薬務局 : 医薬品副作用情報, No135, 1996 年 1 月
- 36) 編集/田中千賀子ほか : New 薬理学(改訂第 4 版), P220-246, 南江堂, 2002
- 37) 関谷宗一郎ほか : 総合臨牀. 1991; 40(11): 2539-2544.
- 38) Mitchell, J.H. et al. : Kidney Int. 1972; 1(5): 375-389. (PMID: 4599247)
- 39) Ohrstrom, A. et al. : Acta. Ophthalmol. 1983; 61(6): 1021-1028. (PMID: 6140811)
- 40) 仲川義人ほか : 医薬品相互作用, P192-207, 医薬ジャーナル社, 1995
- 41) Gerber, S.L. et al. : Surv. Ophthalmol. 1990; 35(3): 205-218. (PMID: 1980380)
- 42) 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
- 43) Goldberg, I. et al. : Arch. Ophthalmol. 1980; 98(3): 484-486. (PMID: 7362504)
- 44) Stewart, W. C. et al. : Am.J.Ophthalmol. 2001; 131(3): 339-344. (PMID: 11239866)

- 45) Herndon, L. W. et al. :Arch. Ophthalmol. 2002; 120(6): 847-849. (PMID: 12049597)
- 46) 岩切玉代ほか：あたらしい眼科. 1995; 12(8): 1294-1296.
- 47) 青柳摩弥ほか：日本眼科紀要. 1992; 43(3): 332-337.
- 48) Verkijk, A. et al. : Ann. Neurol. 1985; 17(2): 211-212. (PMID: 3977305)
- 49) 社内資料：有色ウサギにおける眼刺激性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.7）

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況  
該当しない

2. 海外における臨床支援情報  
該当しない

## XIII. 備考

### 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

この配合変化試験は、ミケルナ配合点眼液が他の薬剤と同時投与されることが予想されるため、併用が予想される薬剤について、社内で実施された配合変化試験結果をまとめたものです。他剤との同時投与については各薬剤の添付文書をご確認ください。

#### ■試験方法

(試験Ⅰ) 各種薬剤にミケルナ配合点眼液を1:1の容量(2.5mL:2.5mL)で配合し、外観変化の観察及びpHの測定を行った。

(試験Ⅱ) 試験Ⅰで、変化<sup>※1</sup>が確認された薬剤については、以下に示す割合で調製した配合希釈薬剤とミケルナ配合点眼液を1:5の容量比で配合し、同様に試験を実施した。

配合希釈薬剤	1.0mL
ミケルナ配合点眼液	5.0mL

#### 配合希釈薬剤

配合薬剤	1.0mL
人工涙液 <sup>※2</sup>	9.0mL

※1 変化：性状において外観変化、結晶の析出等

※2 人工涙液の調製法：塩化ナトリウム 0.85g、塩化カリウム 0.18g、塩化カルシウム二水和物 0.022g/水で100mLとする。

■保存形態：硬質ガラス製透明共栓付試験管 10mL に配合液を保存

■観察期間：配合直後、15分後、1時間後

■試験項目：性状（配合試料の外観変化）、pH

■試験実施時期：2016年（薬剤の販売名及び製造販売元は試験実施時点の名称）

■試験Ⅰ・Ⅱで用いたミケルナ配合点眼液

分類	薬剤名	製造販売元	試験項目	配合前	配合直後	15分後 <sup>※</sup>	1時間後 <sup>※</sup>
緑内障・ 高眼圧症治療剤	ミケルナ配合点眼液	大塚製薬	外観	無色澄明	—	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	—	無	無
			pH	6.35	—	6.35	6.35

※配合試験の保存形態で保存した場合の結果

<ミケルナ配合点眼液の性状> 性状：無色～微黄色澄明の液、pH：6.0～6.7

## ■結果（試験Ⅰ）

分類	配合薬剤名	製造販売元	試験項目	配合前	配合直後	15分後	1時間後
緑内障・ 高眼圧症治療剤	デタントール 0.01%点眼液	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.96	6.20	6.20	6.20
	トルソプト点眼液 1%	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.67	5.01	5.00	5.00
	レスキュラ点眼液 0.12%	アールテック クエノ	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.86	5.34	5.34	5.34
	アイファガン点眼液 0.1%	千寿製薬	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.24	6.14	6.13	6.13
	エイゾプト懸濁性 点眼液1%	日本アルコン	外観	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.41	5.65	5.65	5.65
	グラナテック点眼液 0.4%	興和	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.96	5.97	5.98	5.97
	サンピロ点眼液2%	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.10	5.41	5.41	5.41
	ピバレフリン点眼液 0.1%	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.27	4.99	5.00	5.00
広範囲抗菌 点眼剤	オゼックス点眼液 0.3%	富山化学	外観	無色澄明	白濁	白濁	白濁
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.17	5.73	5.70	5.67
	ガチフロ点眼液 0.3%	千寿製薬	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.94	6.15	6.15	6.15
	クラビット点眼液 0.5%	参天製薬	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	6.53	6.53	6.53	6.53
	ベガモックス点眼液 0.5%	日本アルコン	外観	緑黄色澄明	緑黄色澄明	緑黄色澄明	緑黄色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	6.75	6.67	6.68	6.68
	ロメフロン点眼液 0.3%	千寿製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.20	5.82	5.83	5.83

分類	配合薬剤名	製造販売元	試験項目	配合前	配合直後	15分後	1時間後
	タリビッド点眼液 0.3%	参天製薬	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	6.50	6.51	6.52	6.52
抗生物質製剤	ベストロン点眼用 0.5%	千寿製薬	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.12	6.88	6.90	6.96
アレルギー性結 膜炎治療剤	インターール点眼液 2%	サノフィー	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.42	6.49	6.48	6.47
	ケタス点眼液 0.01%	杏林製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	6.18	6.47	6.47	6.46
	ザジテン点眼液 0.05%	日本アルコン	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.31	6.24	6.24	6.23
	ゼペリン点眼液 0.1%	わかもと製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.42	5.80	5.80	5.81
リザベン点眼液 0.5%	キッセイ 薬品工業	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
		結晶	無	無	無	無	
		pH	7.45	7.27	7.27	7.27	
アレジオン点眼液 0.05%	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
		結晶	無	無	無	無	
		pH	6.99	6.90	6.90	6.90	
抗アレルギー用剤	アレギサル点眼液 0.1%	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.74	6.83	6.84	6.84
	パタノール点眼液 0.1%	日本アルコン	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.12	6.98	6.98	6.97
非ステロイド性 抗炎症剤	AZ点眼液 0.02%	ゼリア新薬 工業	外観	青紫色澄明	青紫色澄明	青紫色澄明	青紫色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.79	7.45	7.45	7.45
	ジクロード点眼液 0.1%	わかもと製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.36	7.17	7.17	7.17
	ニフラン点眼液 0.1%	千寿製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.60	7.45	7.46	7.45
	ブロナック点眼液 0.1%	千寿製薬	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	8.26	7.92	7.93	7.92

分類	配合薬剤名	製造販売元	試験項目	配合前	配合直後	15分後	1時間後
合成副腎皮質ホルモン・抗生物質配合剤	点眼・点鼻用 リンデロンA液	塩野義製薬	外観	無色澄明	白濁	白濁	白濁
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.01	7.01	7.01	7.01
	フルメトロン点眼液 0.1%	参天製薬	外観	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.26	6.99	6.98	6.98
流涙症治療剤	ラクリミン点眼液 0.05%	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	4.46	5.85	5.85	5.84
角結膜上皮障害 治療剤	ティアバランス点眼液 0.1%	千寿製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.09	6.61	6.61	6.60
	ヒアレイン点眼液 0.1%	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	6.36	6.48	6.47	6.47
	ムコスタ点眼液 UD2%	大塚製薬	外観	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁	白色懸濁
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.91	5.84	5.84	5.85
	ジクアス点眼液 3%	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.35	6.28	6.28	6.27
コンドロイチン 硫酸製剤	アイドロイチン 3% 点眼液	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.45	5.80	5.79	5.79
人工涙液	人工涙液マイティア 点眼液	千寿製薬	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.44	7.16	7.16	7.16
調節機能改善 点眼剤	サンコバ点眼液 0.02%	参天製薬	外観	紅色澄明	紅色澄明	紅色澄明	紅色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.80	6.19	6.19	6.19
老人性白内障 治療剤	カタリンK点眼用 0.005%	千寿製薬	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.69	6.16	6.16	6.15
グルタチオン 製剤	タチオン点眼用 2%	長生堂	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	6.13	6.17	6.18	6.17



