

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

ミケラン® LA 点眼液 1% ミケラン® LA 点眼液 2%

カルテオロール塩酸塩持続性点眼液

Mikelan® LA ophthalmic solution 1%・2%

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
製剤の規制区分	該当しない
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）
製造販売承認年月日 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 https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/ 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 http://www.senju.co.jp/

本 I F は 2022 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<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	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
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	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8

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……………12
2. 薬理作用……………12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………13
2. 薬物速度論的パラメータ……………14
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………14
4. 吸収……………14
5. 分布……………15
6. 代謝……………16
7. 排泄……………16
8. トランスポーターに関する情報……………17
9. 透析等による除去率……………17
10. 特定の背景を有する患者……………17
11. その他……………17

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……………18
2. 禁忌内容とその理由……………18
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………18
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………18
5. 重要な基本的注意とその理由……………19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………19
7. 相互作用……………20
8. 副作用……………21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………26
10. 過量投与……………26
11. 適用上の注意……………26
12. その他の注意……………27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………28
2. 毒性試験……………28

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………30
2. 有効期間……………30
3. 包装状態での貯法……………30
4. 取扱い上の注意……………30
5. 患者向け資材……………30
6. 同一成分・同効薬……………30
7. 国際誕生年月日……………30
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……………30

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	30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
11. 再審査期間	31
12. 投薬期間制限に関する情報	31
13. 各種コード	31
14. 保険給付上の注意	31

XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34

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	35
2. その他の関連資料	35

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36カ国で承認を得て、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回点眼剤として2007年4月に承認を受け同年7月に販売を開始し、2012年3月に再審査結果が通知された。

2. 製品の治療学的特性

①1回1滴、1日1回の点眼で安定した眼圧下降効果を示す。（8～9頁）

②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、また、類薬で、眼類天疱瘡、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。（「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

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。（6頁）

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
医薬品リスク管理計画 RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要
該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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）

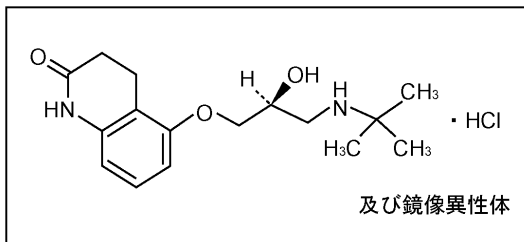
Carteolol Hydrochloride（JAN）

Carteolol（INN）

(3) ステム（stem）

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₂₄N₂O₃・HCl

分子量：328.83

5. 化学名（命名法）又は本質

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

III. 有効成分に関する項目

1. 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

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

(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： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （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。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

[各種条件下における安定性]

試験の種類	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		
温度	50℃			
苛酷試験	湿度	37℃ 75% RH	開放	
		37℃ 91% RH		
	光	直射日光下	開放	6 箇月
キセノンランプ照射		開放	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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

日局「カルテオロール塩酸塩」による。

〔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) 剤形の区別

点眼

(2) 製剤の外観及び性状

剤形の区別：水性点眼液

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

性状：無色澄明の液

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) 製剤の物性

pH：6.2～7.2

浸透圧比：約 0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

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	有効成分の含量	添加物
ミケランLA点眼液1%	1mL中 カルテオロール塩酸塩10mg	ベンザルコニウム塩化物液、塩化ナトリウム（等張化剤）、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（pH調整剤）、アルギン酸、精製水
ミケランLA点眼液2%	1mL中 カルテオロール塩酸塩20mg	

(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

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

〔ミケラン LA 点眼液 1%・2%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°C 60% RH	ポリエチレン 点眼容器/ アルミピロー 包装	1% : 36 箇月 2% : 24 箇月	変化なし
加速試験	40°C 75% RH		6 箇月	変化なし
苛酷 試験	温度	5°C	6 箇月	変化なし
			60°C	2 箇月 ^{a)}
	低湿度	25°C 20% RH		1 箇月 ^{a)}
			6 箇月	変化なし
光	白色・近紫外蛍光灯 ^{c)}	200 時間 ^{a)}	微黄色に着色、分解物の増加（規格外）	
アルミピロー 開封後	25°C/60% RH	ポリエチレン 点眼容器	30 箇月 ^{a)}	水分損失、含量上昇（24 箇月まで規格内、30 箇月後に規格外）

測定項目：性状、確認試験、pH、不溶性微粒子、無菌、含量等

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) 質量変化試験のみ実施

c) 照度3,000 lux・強度50 μ W/cm²

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）

ミケラン LA 点眼液 1%・2%の配合変化結果は、〔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

ミケラン LA 点眼液 1% プラスチック点眼容器：2.5mL×10 本

ミケラン LA 点眼液 2% プラスチック点眼容器：2.5mL×10 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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）

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

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

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(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1%及び2%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

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

原発開放隅角緑内障患者又は高眼圧症患者14名を対象にミケラン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¹⁾。

(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

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。副作用発現頻度は、ミケランLA点眼液1%で74例中9例（12.2%）、ミケラン点眼液1%で72例中10例（13.9%）であった²⁾。副作用の内訳は、ミケランLA点眼液1%で浮動性めまい2例（2.7%）、眼そう痒症、霧視、結膜充血、乾性角結膜炎、結膜浮腫、眼脂、頭痛、嘔気及び皮膚炎各1例（1.4%）、ミケラン点眼液1%で眼刺激4例（5.6%）、眼そう痒症2例（2.8%）、霧視、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼の異常感、アレルギー性結膜炎、倦怠感、AST増加、ALT増加及び血中コレステロ

ール増加各1例（1.4%）であった。。

- 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⁾。副作用発現頻度は、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液1%で74例中2例（2.7%）、カルテオロール塩酸塩点眼液1%で75例中1例（1.3%）であった。副作用の内訳は、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液1%では点状角膜炎及び浮動性めまい各1例（1.4%）、カルテオロール塩酸塩点眼液1%で低血圧1例（1.3%）であった。
- 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等であった。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⁾。副作用発現頻度は、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%で120例中8例（6.7%）、カルテオロール塩酸塩点眼2%で115例中7例（6.1%）であった。副作用の内訳は、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%では味覚異常3例（2.5%）、眼刺激、点状角膜炎、浮動性めまい、呼吸困難及び徐脈各1例（0.8%）、カルテオロール塩酸塩点眼2%で眼刺激、乾性角結膜炎、味覚異常、浮動性めまい、呼吸困難、咽喉乾燥及び浮動性めまい・胸痛・多汗症各1例（0.9%）であった。

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）

i) 有効性（医師評価）

平成20年1月から平成22年5月7日まで実施されたミケランLA点眼液特定使用成績調査において、有効性解析対象症例445例であった。

有効性解析対象症例445例の有効率（判定不能94例を除く）は91.7%（322/351例）であった。

ii) 眼毎の有効性

使用理由「原発開放隅角緑内障」「正常眼圧緑内障」「原発閉塞隅角緑内障」「混合型緑内障」「続発緑内障」「発達緑内障」「落屑緑内障」を緑内障全体群384例（689眼）、使用理由「高眼圧症」を高眼圧症群69例（114眼）として眼圧の推移を検討した。また、緑内障全体群の中から「原発開放隅角緑内障」175例（316眼）、「正常眼圧緑内障」164例（301眼）の症例については個別に検討を行なった。

・緑内障全体群と高眼圧症群の眼圧の推移

緑内障全体群・高眼圧症群のいずれにおいても眼圧は投与後下降し、12カ月後における眼圧下降値は投与前に比べ緑内障全体群で $-1.8 \pm 3.8 \text{ mmHg}$ （ $p < 0.01$ ）、高眼圧症群で $-3.1 \pm 4.7 \text{ mmHg}$ （ $p < 0.01$ ）と有意に眼圧の低下が認められた。

[緑内障全体群と高眼圧症群における眼圧の推移]

・緑内障全体群

投与期間	投与前	2週間後	4週間後	8週間後	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後
例数	376	56	130	179	257	275	256	244
眼数	666	98	228	317	454	485	452	429
眼圧	16.6±5.7	15.6±5.2	14.1±4.3	14.4±4.3	14.4±4.5	14.4±4.2	14.3±3.8	14.4±3.9
眼圧下降値		3.4±5.1	1.9±3.4	2.1±3.8	2.2±3.8	1.6±3.4	1.8±4.4	1.8±3.8
眼圧下降率		14.0±17.6	9.2±18.5	10.0±18.9	10.1±20.5	7.4±21.1	7.1±24.9	7.5±20.7

平均値±標準偏差

・高眼圧症群

投与期間	投与前	2週間後	4週間後	8週間後	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後
例数	66	13	20	25	42	40	42	42
眼数	110	21	32	38	69	65	68	66
眼圧	21.8±4.3	19.7±3.0	18.1±3.6	17.3±3.8	18.1±3.7	17.6±4.0	17.5±3.9	17.1±3.9
眼圧下降値		4.6±3.1	3.9±4.1	4.8±4.5	3.2±4.2	3.9±4.7	3.3±4.5	3.1±4.7
眼圧下降率		18.4±11.1	16.0±18.0	19.8±16.7	12.8±17.4	15.8±19.4	13.8±19.0	13.2±20.8

平均値±標準偏差

※眼圧下降率= (投与前-投与後 (各時点)) / 投与前 × 100

- ・「原発開放隅角緑内障」と「正常眼圧緑内障」の眼圧の推移

原発開放隅角緑内障の12カ月後における眼圧下降値は投与前に比べ $-2.5 \pm 4.1 \text{ mmHg}$ ($p < 0.01$)と有意に下降していた。また、正常眼圧緑内障においても $-0.7 \pm 2.4 \text{ mmHg}$ ($p < 0.01$)と有意な眼圧低下が認められた。

[原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障における眼圧の推移]

・原発開放隅角緑内障

投与期間	投与前	2週間後	4週間後	8週間後	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後
例数	174	28	53	83	120	127	124	119
眼数	304	48	93	151	213	224	219	209
眼圧	18.4±5.8	16.6±4.6	15.7±4.7	15.5±4.3	15.8±4.8	15.6±3.8	15.1±3.7	15.1±3.9
眼圧下降値		4.5±6.3	1.7±4.4	2.3±3.9	2.7±4.0	2.1±4.0	2.6±5.1	2.5±4.1
眼圧下降率		16.9±20.6	5.8±22.9	10.1±20.4	11.3±21.5	8.6±23.9	9.9±28.3	11.0±22.5

平均値±標準偏差

・正常眼圧緑内障

投与期間	投与前	2週間後	4週間後	8週間後	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後
例数	160	23	62	72	106	120	105	101
眼数	291	43	111	129	194	213	188	180
眼圧	14.1±3.1	13.6±3.3	12.3±2.4	12.3±2.5	12.6±3.0	12.8±2.9	13.0±2.9	13.2±2.8
眼圧下降値		1.4±1.9	1.9±2.1	1.4±2.1	1.4±2.4	1.1±2.4	1.0±2.6	0.7±2.4
眼圧下降率		8.6±12.5	11.8±14.3	9.2±15.0	8.3±19.0	6.5±17.9	5.2±19.1	3.4±18.1

平均値±標準偏差

※眼圧下降率= (投与前-投与後 (各時点)) / 投与前 × 100

② 製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)^{5,6)}

日本人原発開放隅角緑内障又は高眼圧患者を対象とし、ミケランLA点眼液2%の1回1滴、1日1回8週間点眼による有効性及び安全性を検討するために、ミケラン点眼液2%を対照とした非盲検比較試験を平成19年10月より7施設で実施し、平成21年3月に終了した。ミケランLA点眼液2% 62例、ミケラン点眼液2% 62例の計124例の全てが安全性及び有効性の解析対象であった。

有効性の結果：

主要評価項目である朝の点眼前の眼圧下降値(点眼開始前の眼圧値-各評価時点の眼圧値、平均値±標準偏差)において、ミケランLA点眼液2%群及びミケラン点眼液2%群はいずれの評価時点でも点眼開始前と比較して有意 ($p < 0.001$)に低下し、朝の点眼前の眼圧下降率は両製剤とも点眼8週後20%以上であった。

副次的評価項目の点眼8週後における朝の点眼2時間後の眼圧下降値 (平均値±標準偏差)はミケランLA点眼液2%群 $-4.8 \pm 1.9 \text{ mmHg}$ 、ミケラン点眼液2%群 $-4.6 \pm 2.2 \text{ mmHg}$ であり、群間差(ミケランLA点眼液2%群-ミケラン点眼液2%群)とその95%信頼区間は、 $-0.2 [-0.9, 0.6]$ であった。

以上からミケランLA点眼液2%は、高眼圧患者に有効であることが示され、その効果は、ミケラン点眼液2%と同程度であった。

[朝の点眼前の眼圧値及び眼圧下降値]

	眼圧値 (mmHg)		眼圧下降値 (mmHg)		眼圧下降値 (mmHg) の群間差 (95%信頼区間) (mmHg)
	ミケラン LA 点眼液 2%	ミケラン 点眼液 2%	ミケラン LA 点眼液 2%	ミケラン 点眼液 2%	
点眼開始日	22.3±0.9 (60)	22.8±1.6 (60)	—	—	—
2 週後	17.9±2.0 (60)	18.4±2.2 (60)	-4.4±1.9 (60)	-4.5±1.9 (60)	0.1 [-0.6, 0.7]
4 週後	17.3±1.7 (59)	18.4±2.4 (60)	-5.0±1.5 (59)	-4.5±2.1 (60)	-0.5 [-1.2, 0.1]
8 週後	17.5±1.9 (58)	17.6±2.1 (60)	-4.7±1.9 (58)	-5.2±1.8 (60)	0.5 [-0.2, 1.1]

平均値±標準偏差

[8週後の朝の点眼2時間後の眼圧下降値]

	眼圧下降値 (mmHg)		眼圧下降値 (mmHg) の群間差 (95%信頼区間) (mmHg)
	ミケラン LA 点眼液 2%	ミケラン点眼液 2%	
8 週後	-4.8±1.9 (58)	-4.6±2.2 (60)	-0.2 [-0.9, 0.6]

平均値±標準偏差

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) 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。

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

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⁷⁾。

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用機序^{8,9)}

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。

2) 眼圧を指標とした β 遮断作用¹⁰⁾

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

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¹¹⁾。
- 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¹⁰⁾。
- 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¹⁰⁾。
- 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¹⁰⁾。

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¹²⁾。

(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

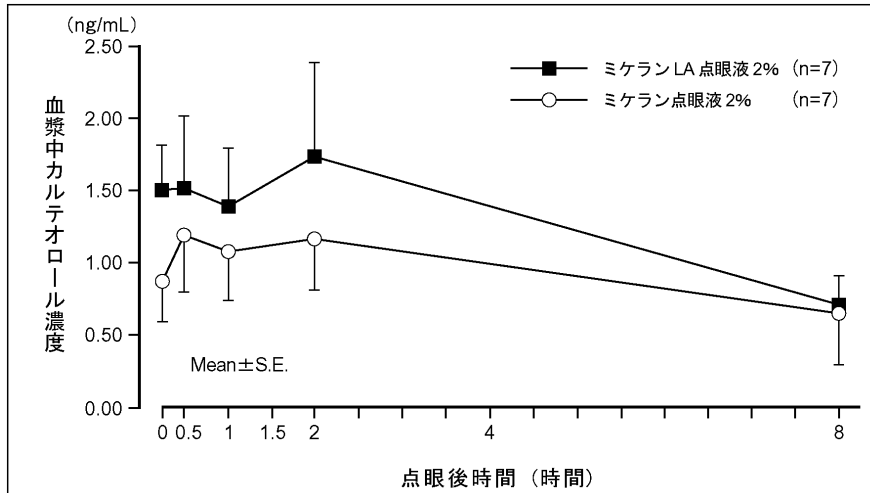
1. 血中濃度の推移

(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

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滴単回点眼した時の血漿中濃度（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¹⁾。

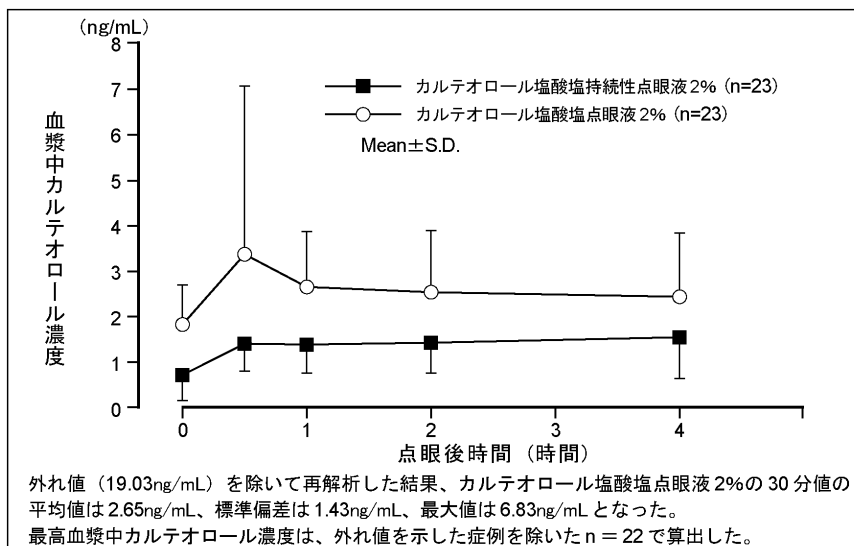


〔血漿中カルテオロール濃度の推移〕

- ・ 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者（24例）に本剤2%（両眼に1滴、1日1回、12例）又はミケラン点眼液2%（両眼に1滴、1日2回、12例）を8週間点眼した時の血漿中カルテオロール濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ $1.669 \pm 0.726 \text{ ng/mL}$ 及び $3.198 \pm 1.500 \text{ ng/mL}$ （点眼2時間後）であった⁵⁾。

＜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%（両眼に1滴、1日1回）又はカルテオロール塩酸塩点眼液2%（両眼に1滴、1日2回）をクロスオーバー法により9週間反復点眼した時の最高血漿中カルテオロール濃度（平均値±標準偏差；n=22）はそれぞれ $1.76 \pm 0.86 \text{ ng/mL}$ 及び $2.94 \pm 1.48 \text{ ng/mL}$ であった¹³⁾。



〔血漿中カルテオロール濃度の推移（海外データ）〕

(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

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¹⁴⁾。

・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 C_{max} 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、 T_{max} 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。 C_{max} 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、 C_{max} 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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

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）¹⁵⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

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）¹⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性

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）¹⁷⁾。

(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

雄性の有色ウサギに¹⁴C-カルテオロール塩酸塩持続性点眼液1%又は¹⁴C-カルテオロール塩酸塩点眼液1%を1回25 μ L点眼し、点眼後の組織中放射能濃度を測定した。¹⁴C-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C_{max}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C_{max}を示した。一方、¹⁴C-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C_{max}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C_{max}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¹⁸⁾。

・オートラジオグラム

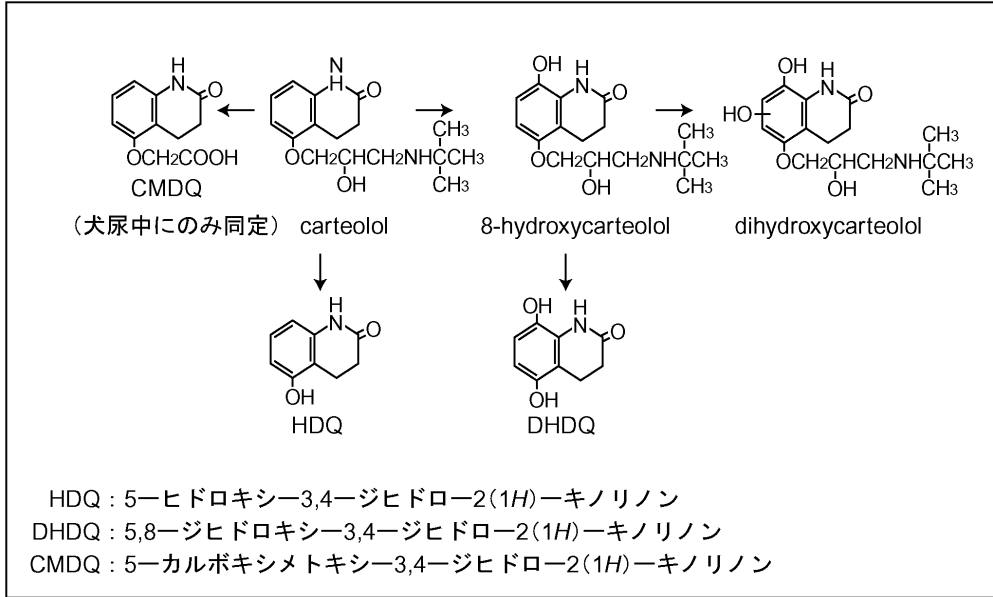
雄性の有色ウサギに¹⁴C-カルテオロール塩酸塩持続性点眼液1%又は¹⁴C-カルテオロール塩酸塩点眼液1%を1回25 μ L点眼後の眼球のオートラジオグラムを作成した。¹⁴C-カルテオロール塩酸塩持続性点眼液1%を点眼10分後に角膜に放射能が認められ、以後8時間まで減衰していた。虹彩及び毛様体には点眼20分後に放射能が認められ、2～4時間まで増加した。点眼8時間後では虹彩及び毛様体のみに放射能が認められた。一方、¹⁴C-カルテオロール塩酸塩点眼液1%においては、点眼10分後に角膜に放射能が認められ、1時間まで増加し、以後減少した。虹彩及び毛様体には点眼1時間後より放射能が認められた。点眼8時間後の毛様体は、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¹⁹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

約15%²⁰⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路



〔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

代謝酵素は CYP2D6 である²¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

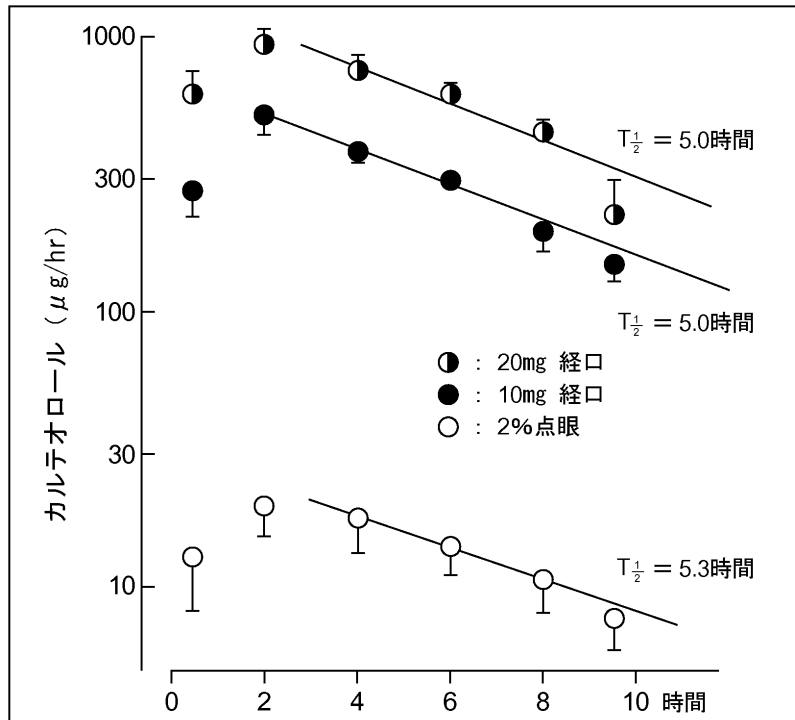
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

¹⁴C-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²²⁾。

7. 排泄

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²³⁾。



〔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）

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²⁴⁾、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 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、気管支が拡張しますが、 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²⁵⁾、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）

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²⁵⁾、 β 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

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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 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ります。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します。心臓や平滑筋（子宮、腸管、気管支）、血管等には β 受容体が存在しており、 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き（ β_1 作用）、気管では気管平滑筋の弛緩に働いています（ β_2 作用）。そのため、 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ります（ 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もあります（ β_2 遮断作用）²⁵⁾。

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)

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)

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)

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²⁶⁾。このことはカルテオロール塩酸塩経口剤及び類葉チモロールマレイン酸塩点眼液²⁷⁾（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_2 受容体を介したものと考えられており²⁵⁾、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_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ります²⁶⁾。

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²⁸⁾。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。

- (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。

(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、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）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、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¹⁷⁾。

(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、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
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。

(解説)

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ります(外国症例)²⁹⁾。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)

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^{30,31)}。

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)

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^{30,32)}。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)

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³³⁾。

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）

β-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）

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^{24,34}。

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）

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³⁵。

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）

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、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）

カルテオロール塩酸塩経口製剤で報告され、「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たため、「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」を別項目で記載した。

11.1.4 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）

類薬で眼類天疱瘡の報告があります。

11.1.5 脳虚血、脳血管障害（いずれも頻度不明）

（解説）

類薬で脳虚血、脳血管障害の報告があります。

11.1.6 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

（解説）

類薬で全身性エリテマトーデスの報告があります。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1～5%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）、視力異常、眼瞼発赤	眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注1)}
循環器		徐脈	低血圧、不整脈、動悸、胸痛
呼吸器		呼吸困難、咳	鼻症状（くしゃみ、鼻水、鼻づまり）、咳、咽喉頭症状（違和感等）
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、発疹	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。

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。

(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ました³⁶⁾。

重症筋無力症の増悪^{注)}は類薬で発現したとの報告に基づき記載しました³⁷⁾。

◆副作用頻度一覧表等

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%）、製造販売後調査・試験において安全性解析対象症例 515 例中 16 例（3.1%）に認められている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時		製造販売後調査		合計
	国内	海外	製造販売後 臨床試験	長期特定使 用成績調査	
調査症例数	74	218	62	453	807
副作用発現症例数	9	12	2	14	37
副作用発現件数	11	12	2	18	43
副作用発現症例率	12.2%	5.5%	3.2%	3.1%	4.6%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
眼障害					
霧視	1 (1.35)	—	—	—	1 (0.12)
眼そう痒症	1 (1.35)	—	—	1 (0.22)	2 (0.25)
点状角膜炎	—	3 (1.38)	—	—	3 (0.37)
眼刺激	—	1 (0.46)	—	—	1 (0.12)
眼瞼炎	—	—	1 (1.61)	2 (0.44)	3 (0.37)
結膜充血	1 (1.35)	—	—	—	1 (0.12)
結膜浮腫	1 (1.35)	—	—	—	1 (0.12)
角膜上皮欠損	—	—	—	1 (0.22)	1 (0.12)
角膜糜爛	—	—	—	2 (0.44)	2 (0.25)
眼脂	1 (1.35)	—	—	—	1 (0.12)
眼の異常感	1 (1.35)	—	—	—	1 (0.12)
角膜炎	—	—	—	1 (0.22)	1 (0.12)
眼充血	—	—	—	1 (0.22)	1 (0.12)
視力障害	—	—	—	1 (0.22)	1 (0.12)
瞼裂斑炎	—	—	—	1 (0.22)	1 (0.12)
神経系障害					
浮動性めまい	2 (2.70)	2 (0.92)	—	1 (0.22)	5 (0.62)
味覚異常	—	4 (1.83)	—	—	4 (0.50)
頭痛	1 (1.35)	—	—	2 (0.44)	3 (0.37)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
呼吸困難	—	1 (0.46)	—	—	1 (0.12)
咳嗽	—	—	1 (1.61)	—	1 (0.12)
胃腸障害					
悪心	1 (1.35)	—	—	—	1 (0.12)
皮膚および皮下組織障害					
皮膚炎	1 (1.35)	—	—	—	1 (0.12)
そう痒症	—	—	—	1 (0.22)	1 (0.12)
蕁麻疹	—	—	—	1 (0.22)	1 (0.12)
心臓障害					
徐脈	—	1 (0.46)	—	—	1 (0.12)
不整脈	—	—	—	1 (0.22)	1 (0.12)
動悸	—	—	—	1 (0.22)	1 (0.12)
腎および尿路障害					
頻尿	—	—	—	1 (0.22)	1 (0.12)

社内資料 2012年3月集計

副作用発現件数 (%) は、(副作用発現件数/調査症例数) × 100
MedDRA基本語による集計 (MedDRA Ver 13.1)

「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」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、「副作用」の項もご参照ください。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説> 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）。

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（%）		
中 枢 ・ 末 梢 神 經 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)
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)
そう痒感	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)
聴 覚 前 庭 障 害			
耳鳴	—	1 (0.04)	1 (0.03)
その他の特殊感覚障害			
苦味	2 (0.23)	1 (0.04)	3 (0.09)
精 神 障 害			
眠気	1 (0.12)	—	1 (0.03)
圧迫感	3 (0.35)	—	3 (0.09)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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(%)		
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)
心・血管障害（一般）			
血圧上昇	—	1 (0.04)	1 (0.03)
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)
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)
泌尿器系障害			
尿量減少	—	1 (0.04)	1 (0.03)
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

「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」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、「副作用」の項もご参照ください。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・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。

(解説)

- ・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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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³⁸⁾。

(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

[LD₅₀値^{39, 40)}]

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

- ・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、無毒性量は 50~150mg/kg/day であった⁴¹⁾。
- ・Wistar系ラットにカルテオロール塩酸塩 15~375mg/kg/day を 12 カ月間経口投与して検討したところ、無毒性量は 75mg/kg/day であった⁴²⁾。

(3) 遺伝毒性試験

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⁴³⁾。

(4) がん原性試験

BALB/c系マウスで 80 週間、ICR系マウス、SD系ラットでは 24 カ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^{44~46)}。

(5) 生殖発生毒性試験

- ・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、無毒性量は母獣・胎児において 15mg/kg/day であった⁴⁷⁾。
- ・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、無毒性量は母獣・胎児において 150mg/kg/day であった⁴⁸⁾。
- ・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、無毒性量は母獣・胎児・新生児において 150mg/kg/day であった⁴⁹⁾。
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、無毒性量は母獣・胎児において 30mg/kg/day であった⁵⁰⁾。
- ・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、無毒性量は母獣・新生児において150mg/kg/dayであった⁵¹⁾。

(6) 局所刺激性試験

- 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50 μ L、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^{52, 53)}。
- 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50 μ L、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⁵⁴⁾。
- 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⁵⁵⁾。
- 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⁵⁶⁾。
- ⑤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⁵⁷⁾。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

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、日本白色種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⁵⁸⁾。

2) 眼毒性試験

ビーグル犬に6カ月間、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⁵⁹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ミケラン LA 点眼液 1%・2% 該当しない
 劇薬、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

2. 有効期間

〈ミケランLA点眼液1%〉
 36箇月
 〈ミケランLA点眼液2%〉
 24箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー開封後は遮光して保管すること。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ミケラン点眼液1%・2%
 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%
 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
ミケランLA点眼液1%	2007年4月18日	21900AMZ00063000	2007年6月8日	2007年7月3日
ミケランLA点眼液2%	2007年4月18日	21900AMZ00064000	2007年6月8日	2007年7月3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：2012年3月26日

再審査結果公表内容：薬事法第14条第2項各号(承認拒否理由)のいずれにも該当しない〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕

11. 再審査期間

4年（2007年4月18日～2011年4月17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
ミケラン LA 点眼液 1%	1319701Q3024	1319701Q3024	117778701	620004891
ミケラン LA 点眼液 2%	1319701Q4020	1319701Q4020	117779401	620004892

14. 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：社内資料（臨床薬理試験）. 2002.
- 2) 山本哲也ほか：日眼会誌. 2007; 111(6): 463-472.
- 3) Trinquand, C. et al. : J Fr Ophthalmol. 2003; 26(2): 131-136. (PMID: 12660585)
- 4) Demailly, P. et al. : Br J Ophthalmol. 2001; 85: 921-924. (PMID: 11466245)
- 5) 川瀬和秀ほか：日本眼科学会雑誌. 2010; 114(11): 976-982.
- 6) 石川裕二：社内資料（製造販売後臨床試験追加解析）. 2012.
- 7) Yabuuchi, Y. et al. : Jpn J Pharmacol. 1974; 24: 853-861. (PMID: 4618580)
- 8) 新家 眞ほか：日本眼科学会雑誌. 1980; 84(12): 2085-2091.
- 9) 松生俊和ほか：眼科臨床医報. 1983; 77(10): 1654-1657.
- 10) 渡辺耕三ほか：応用薬理. 1983; 26(1): 1-8.
- 11) Séchoy, O. : 社内資料（ウサギにおける眼圧上昇抑制作用）. 1999.
- 12) 梅田和志ほか：あたらしい眼科. 2013; 30(3): 405-408.
- 13) Renard, P. et al. : 社内資料（血漿中カルテオロール濃度の比較）. 2003.
- 14) Elena, P.P. : 社内資料（単回あるいは反復点眼後の眼球透過性における比較）. 2002.
- 15) 郡 英明ほか：応用薬理. 1976; 12(5): 747-750.
- 16) 郡 英明ほか：日薬理誌. 1976; 72: 341-350.
- 17) 長谷川 賢：社内資料（乳汁移行性試験）. 1976.
- 18) Elena, P.P. : 社内資料（有色ウサギにおける単回点眼投与後の眼球分布における比較）. 2000.
- 19) Elena, P.P. : 社内資料（有色ウサギにおける単回点眼投与後の眼球局在における比較）. 2000.
- 20) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験
- 21) Kudo, S. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1997; 52: 479-485. (PMID: 9342584)
- 22) 藤尾直希ほか：日本眼科学会雑誌. 1984; 88(2): 236-241.
- 23) 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.
- 24) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報, No135, 1996年1月
- 25) 編集/田中千賀子ほか：New 薬理学（改訂第4版）. P220-246, 南江堂, 2002.
- 26) 関谷宗一郎ほか：総合臨牀. 1991; 40(11): 2539-2544.
- 27) Velde, T.M. et al. : Arch Intern Med. 1983; 143(8): 1627. (PMID: 6870450)
- 28) Mitchell, J.H. et al. : Kidney Int. 1972; 1(5): 375-389. (PMID: 4599247)
- 29) Öhrström, A. et al. : Acta Ophthalmol. 1983; 61(6): 1021-1028. (PMID: 6140811)
- 30) 仲川義人ほか：医薬品相互作用, P192-207, 医薬ジャーナル社, 1995.
- 31) Gerber, S.L. et al. : Surv Ophthalmol. 1990; 35(3): 205-218. (PMID: 1980380)
- 32) 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
- 33) Goldberg, I. et al. : Arch Ophthalmol. 1980; 98(3): 484-486. (PMID: 7362504)
- 34) 岩切玉代ほか：あたらしい眼科. 1995; 12(8): 1294-1296.
- 35) 青柳摩弥ほか：日本眼科紀要. 1992; 43(3): 332-337.
- 36) 山下秀明ほか：臨床眼科. 1984; 38(6): 621-626.
- 37) Verkijk, A. et al. : Ann Neurol. 1985; 17(2): 211-212. (PMID: 3977305)
- 38) 桧山隆司ほか：応用薬理. 1976; 11(4): 437-462.
- 39) 田中暢幸ほか：応用薬理. 1976; 11(2): 159-164.
- 40) 田中暢幸ほか：応用薬理. 1976; 11(2): 165-171.
- 41) 田中暢幸ほか：応用薬理. 1976; 11(2): 173-195.
- 42) 藤村 一ほか：応用薬理. 1976; 12(5): 703-730.
- 43) 宮内照雄ほか：応用薬理. 1977; 13(3): 353-361.
- 44) 黒住正雄：社内資料（マウスにおけるがん原性試験）. 1976.
- 45) Goldenthal, E. I. : 社内資料（マウスにおける24カ月がん原性試験）. 1979.
- 46) Goldenthal, E. I. : 社内資料（ラットにおける24カ月がん原性試験）. 1979.

- 47) Tanaka, N. et al. : J Toxicol Sci. 1979; 4: 47-58. (PMID: 480405)
- 48) 田中暢幸ほか：応用薬理. 1976; 11(2): 211-219.
- 49) Tamagawa, M. et al. : J Toxicol Sci. 1979; 4: 59-78. (PMID: 480406)
- 50) 田中暢幸ほか：応用薬理. 1976; 11(2): 221-229.
- 51) 田中暢幸ほか：応用薬理. 1976; 11(2): 231-237.
- 52) Sebastian, C. : 社内資料（ウサギにおける 1%点眼液 28 日間反復点眼試験）. 2000.
- 53) Tissie, G. : 社内資料（ウサギにおける 2%点眼液 28 日間反復点眼試験）. 1999.
- 54) 木下啓明：社内資料（有色ウサギにおける 26 週間点眼累積刺激性試験）. 2002.
- 55) 玉川 実ほか：応用薬理. 1983; 26(4): 627-636.
- 56) 細川常通：社内資料（ウサギにおける 13 週間眼粘膜刺激試験）. 1981.
- 57) 常磐知宣：社内資料（ビーグル犬における点眼慢性毒性及び眼粘膜刺激試験）. 1982.
- 58) 中桐直人ほか：応用薬理. 1979; 17(4): 663-671.
- 59) Tanaka, N. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1983; 224(2): 424-430. (PMID: 6822964)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 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2022年3月現在、日本、フランス、インドネシア、韓国、台湾をはじめ世界36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	販売名	会社名	発売年	剤形 (規格)	効能・効果
フランス	CARTEOL LP	Laboratoire chauvin	2002年	点眼剤 (1%、2%)	<A>
インドネシア	Arteoptic LA	P.T. Otsuka Indonesia	2011年	点眼剤 (2%)	
韓国	Mikelan LA	Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	2010年	点眼剤 (1%、2%)	<C>
台湾	Mikelan LA	Taiwan Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	2009年	点眼剤 (2%)	<C>

<A> Intraocular hypertension. Chronic open-angle glaucoma

 Chronic open-angle glaucoma and ocular hypertension

<C> Glaucoma and ocular hypertension

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

【ミケラン LA 点眼液 1%・2%の配合変化試験結果】

この配合変化試験は、ミケランLA点眼液1%・2%が他の薬剤と同時投与されることが予想されるため、予想される処方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。

■方法

(試験Ⅰ) 各種薬剤にミケラン LA 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^{※1}が確認された薬剤については、以下に示す割合で配合希釈剤を調製したものとミケラン LA 点眼液 2%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
ミケランLA点眼液2%	5.0mL

(点眼液30~40 μ L:涙液5~7 μ L)

配合希釈薬剤

配合薬剤	1.0mL
人口涙液 ^{※2}	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8.5g、塩化カリウム1.8g、塩化カルシウム二水和物0.22g/水で1,000mLとする。

■観察期間:配合直後、15分後、1時間後

■試験項目及び試験方法:性状(配合試料液の外観変化)、pH

■試験実施:2007年(製品の販売名及び会社名は試験実施時点の名称)

■試験Ⅰ・Ⅱで用いたミケランLA点眼液2%

分類	製品名	製造-販売会社	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	ミケラン LA 点眼液 2%	大塚製薬	外観	無色澄明	-	変化なし	変化なし
			結晶	無	-		
			pH	6.63	-	6.63	6.63

■結果(試験Ⅰ)

分類	製品名	製造-販売会社	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	キサラタン点眼液	ファイザー	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無		
			pH	6.77	6.75	6.75	6.72
	サンピロ 4%	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無		
			pH	4.70	4.98	4.97	4.98
	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	変化なし	変化なし
			結晶	無	無		
			pH	5.93	6.41	6.41	6.42
	トルソプト点眼液 1%	萬有製薬	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無		
			pH	5.66	5.77	5.77	5.77
レスキュラ点眼液	アルテックウエノ -参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	
		結晶	無	無			
		pH	6.15	6.67	6.66	6.67	

分類	製品名	製造一販売会社	試験項目	配合前	配合直後	15分後	1時間後
広範囲抗菌点眼剤	オゼックス点眼液 0.3%	富山化学一 大塚製薬	外観	無色澄明	白濁	白濁	白濁
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.17	5.98	5.97	5.95
	ガチフロ 0.3%点眼液	千寿製薬一 武田薬品工業	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無	無	無
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	変化なし	変化なし	
		結晶	無	無	無	無	
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	変化なし	変化なし	
		結晶	無	無	無	無	
ロメフロ点眼液	千寿製薬一 武田薬品工業	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	
		結晶	無	無	無	無	
広範囲抗菌点眼剤	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	変化なし	変化なし
			結晶	無	無	無	無
抗生物質製剤	ベストロン点眼用	千寿製薬一 武田薬品工業	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無	無	無
エリスロマイシン・ コリスチン製剤	エコリシン点眼液	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無	無	無
アレルギー性 結膜炎治療剤	インターール点眼液	アステラス製薬	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無	無	無
			pH	5.39	6.64	6.64	6.65
	ケタス点眼液	杏林製薬一 千寿製薬 一 武田薬品工業	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無	無	無
ザジテン点眼液	ノバルティスファーマ	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	
		結晶	無	無	無	無	
ゼベリン点眼液 0.1%	わかもと製薬	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	
		結晶	無	無	無	無	
リザベン点眼液	キッセイ薬品工業	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	変化なし	変化なし	
		結晶	無	無	無	無	
抗アレルギー用剤	アレギサル点眼液	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無	無	無
パタノール点眼液 0.1%	日本アルコン一 協和発酵工業	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	
		結晶	無	無	無	無	
非ステロイド性抗炎症剤	AZ 点眼液	ゼリア新薬工業	外観	青紫色澄明	青紫色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無	無	無
			pH	7.78	7.86	7.87	7.88
	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	変化なし	変化なし
			結晶	無	無	無	無
ニフラン点眼液	千寿製薬一 武田薬品工業	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	
		結晶	無	無	無	無	
プロナック点眼液	千寿製薬一 武田薬品工業	外観	黄色澄明	黄色澄明	変化なし	変化なし	
		結晶	無	無	無	無	
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	有	有	有
流涙症治療剤	ラクリミン点眼液	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無	無	無
角結膜上皮障害治療剤	ティアバランス 0.1% 点眼液	千寿製薬一 武田薬品工業	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無	無	無
ヒアレイン点眼液 0.1%	参天製薬	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし	
		結晶	無	無	無	無	
			pH	6.45	6.64	6.64	6.63

分類	製品名	製造-販売会社	試験項目	配合前	配合直後	15分後	1時間後
コンドロイチン硫酸製剤	コンドロン点眼液 3%	科研製薬	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無		
			pH	5.58	6.35		
人工涙液	人工涙液マイティア点眼液	千寿製薬- 武田薬品工業	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無		
			pH	7.47	7.56		
調節機能改善点眼剤	サンコバ点眼液	参天製薬	外観	紅色澄明	紅色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無		
			pH	5.78	6.42		
老人性白内障治療剤	カタリン K 点眼用	千寿製薬- 武田薬品工業	外観	黄色澄明	黄色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無		
			pH	5.89	6.42		
グルタチオン製剤	タチオン点眼用	アステラス製薬	外観	無色澄明	無色澄明	変化なし	変化なし
			結晶	無	無		
			pH	5.97	6.16		

■結果（試験Ⅱ）

分類	製品名	製造-販売会社	試験項目	配合前	配合直後	15分後	1時間後
広範囲抗菌点眼剤	オゼックス点眼液 0.3%	富山化学- 大塚製薬	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	5.50	6.58	6.58	6.58
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	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			結晶	無	無	無	無
			pH	6.94	6.72	6.71	6.71

