

日本標準商品分類番号

87 1319

薬価基準収載

市販直後調査

平成19年7月～平成20年1月

2007年7月(改訂第3版)

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

●緑内障・高眼圧症治療剤●

指定医薬品

# 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%

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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 [これらの症状が増悪するおそれがある。]
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 [これらの症状が増悪するおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売元



大塚製薬株式会社

# 目次

---

|                   |    |
|-------------------|----|
| はじめに              | 1  |
| 効能・効果             | 2  |
| 用法・用量             | 2  |
| 禁忌                | 3  |
| 用法・用量に関連する使用上の注意  | 4  |
| 使用上の注意            | 5  |
| 1. 慎重投与           | 5  |
| 2. 重要な基本的注意       | 6  |
| 3. 相互作用           | 7  |
| 4. 副作用            | 9  |
| 5. 高齢者への投与        | 15 |
| 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 16 |
| 7. 小児等への投与        | 17 |
| 8. 適用上の注意         | 18 |
| 引用文献              | 19 |

## はじめに

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1日2回点眼製剤としてミケラン点眼液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48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。

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。その結果、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を検証し、2007年4月に1日1回点眼製剤として「ミケランLA点眼液1%」及び「ミケランLA点眼液2%」の販売名で、承認を取得した。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説しております。本剤の適正使用の一助としてご活用いただければ幸甚に存じます。

本剤は、「市販直後調査」の対象となっておりますので、販売を開始してから6カ月間、先生方には新医薬品である本剤の安全使用にご留意の上、慎重にご使用いただくとともに、製薬企業においては副作用等の安全性情報のより一層迅速な把握及び提供を行い安全性確保に努めることが求められています。この制度の趣旨をご理解いただくとともにご協力を賜りたくお願い申し上げます。

お願い

弊社医薬品で副作用等を経験された場合には弊社医薬情報担当者（MR）までご連絡の上、調査へのご協力をお願い申し上げます。

## 効能・効果

緑内障、高眼圧症

## 用法・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。

## 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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 [これらの症状が増悪するおそれがある。]
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 [これらの症状が増悪するおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### (解説)

1. 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>1)</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。

2. 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>2)</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>1)</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。

3. 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。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、精製水を含有しております。

## 用法・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。（「**2. 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ました。

他の点眼剤と併用する場合には少なくとも10分間の間隔をあげ、本剤を最後に点眼してください。

(P.6「**2. 重要な基本的注意(1)**」の項(解説)をご参照ください。)

## 使用上の注意

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(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。

(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、 $\beta$ 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。

(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ります(外国症例)。

低血糖症状が発生した場合、 $\beta$ 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>3)</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<sup>4)</sup>(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 $\beta_2$ 受容体を介したものと考えられており<sup>1)</sup>、一般に $\beta$ 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、頻脈が起こりますが、 $\beta_1$ 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<sup>3)</sup>。

(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 $\beta$ 受容体を刺激するよう恒常性維持作用が作動します<sup>5)</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。

## 2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 全身的に吸収され、 $\beta$  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)

- (1) 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。
- (2) 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  $\beta$  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  $\beta$  受容体が存在しています。 $\beta$  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いており（ $\beta_1$  作用）、気管では気管支平滑筋の弛緩に働いています（ $\beta_2$  作用）。そこで、 $\beta$  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があります（ $\beta_2$  遮断作用）<sup>1)</sup>。

### 3. 相互作用

#### 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<br>(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。              |
| 交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤<br>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。             |
| カルシウム拮抗剤<br>ベラパミル塩酸塩<br>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。                    |
| 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)

| 薬剤名等            | 臨床症状・措置方法                             | 機序・危険因子            |
|-----------------|---------------------------------------|--------------------|
| β 遮断剤<br>(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ります(外国症例)<sup>6)</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<br>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ります<sup>7)8)</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<br>ベラパミル塩酸塩<br>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。<br>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ります。また、カルシウム拮抗剤と経口 $\beta$ 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>7)9)</sup>。カルシウム拮抗剤と $\beta$ 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 $\beta$ 作用のみが遮断され、 $\alpha$ 作用が優位になる。 |

非選択性 $\beta$ 遮断剤である類薬チモロールマレイン酸塩点眼液を $\alpha$ 及び $\beta$ 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 $\beta$ 作用のみが遮断され、 $\alpha$ 作用が優位になります。そのため、 $\alpha$ 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>10)</sup>。

#### 4. 副作用

##### (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、痒痒感、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)、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おります。

『副作用の種類別発現頻度一覧表』をご参照ください。(P. 12-14)

(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。

(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<sup>2)11)</sup>。

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ます。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>12)</sup>。

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ます。

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してください。

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してください。

(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 <sup>注1)</sup> 、視力異常               |
| 循環器   | 徐脈  | 胸痛等    | 洞停止、動悸   |
| 呼吸器   | 呼吸困難等   |        | 鼻症状(くしゃみ、鼻水、鼻づまり)                              |
| その他   | 頭痛、不快感、倦怠感、めまい、悪心、苦味、皮膚炎  |        | 血糖値の低下、発疹、筋肉痛、脱力感、抑うつ、重症筋無力症の増悪 <sup>注2)</sup> |

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頻度不明。

### 副作用の種類別発現頻度一覧表

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（12.16%）、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（5.50%）に認められています。

| 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) |
| 眼そう痒感            | 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

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) |
| 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)  |
| 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

12～14頁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、9～11頁もご参照ください。

## 5. 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ます。

## 6. 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おりません。
- (2) 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<sup>13)</sup>。

## 7. 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おりませんので、安全性は確立しておりません。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. 適用上の注意

(1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。

(2) 投与时：

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：本剤は点眼剤ですので、その他の投与経路では用いないようにしてください。

(2) 投与时：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。

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。

## 引用文献

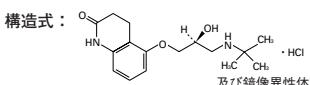
- 1) 編集/田中千賀子ほか：New薬理学(改訂第4版)，P220-246，南江堂，2002
- 2) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報，No135，1996年1月
- 3) 関谷宗一郎ほか：総合臨牀，**40**(11)，2539-2544，1991
- 4) Velde, T. M. et al. : Arch. Intern. Med., **143**(8)，1627，1983
- 5) Mitchell, J. H. et al. : Kidney Int., **1**(5)，375-389，1972
- 6) Öhrström, A. et al. : Acta Ophthalmol., **61**(6)，1021-1028，1983
- 7) 仲川義人ほか：医薬品相互作用，P192-207，医薬ジャーナル社，1995
- 8) Gerber, S. L. et al. : Surv. Ophthalmol., **35**(3)，205-218，1990
- 9) 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
- 10) Goldberg, I. et al. : Arch. Ophthalmol., **98**(3)，484-486，1980
- 11) 岩切玉代ほか：あたらしい眼科，**12**(8)，1294-1296，1995
- 12) 青柳摩弥ほか：日本眼科紀要，**43**(3)，332-337，1992
- 13) 長谷川賢ほか：社内資料（1983年）



# ミケラン® LA点眼液1%・2%の概要 Mikelan® LA ophthalmic solution 1%・2%

|            |   |       |                             |                             |
|------------|---|-------|-----------------------------|-----------------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 87 1319                                 | 販売名   | ミケランLA点眼液 1%                | ミケランLA点眼液 2%                |
| 規制区分       | 指定医薬品                                   | 承認番号等 | 21900AMZ00063000(2007年4月承認) | 21900AMZ00064000(2007年4月承認) |
| 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。)             | 薬価収載  | 2007年6月                     |                             |
|            |   | 販売開始  | 2007年7月                     |                             |
| 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。) | 再審査期間 | 2011年4月                     |                             |
|            |   | 国際誕生  | 1980年10月                    |                             |

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**  
 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[これらの症状が増悪するおそれがある。]  
 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[これらの症状が増悪するおそれがある。]  
 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

|        |                   |   |
|--------|-------------------|---|
| 組成・性状等 | 1. 組成             | 化学名: 5-[(2RS)-3-(1, 1-Dimethylethyl)amino-2-hydroxypropoxy]-3, 4-dihydroquinolin-2(1H)-one monohydrochloride<br>分子式: C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · HCl<br>分子量: 328.83   |
|        | 2. 製剤の性状          | 構造式: <br>性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは5.0~6.0である。水溶液(1→20)は旋光性を示さない。<br>融点: 約277℃(分解) |
|        | 3. 有効成分に関する理化学的知見 | 一般名: カルテオロール塩酸塩 [Carteolol Hydrochloride (JAN)]   |

**効能・効果** 緑内障、高眼圧症

**用法・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分間の間隔を空けて、本剤を最後に点眼すること。(【2. 重要な基本的注意1】の項参照)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]

2. 重要な基本的注意

(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分間の間隔を空けて、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空けて他の点眼剤を使用す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。

3. 相互作用

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。             |
| 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。          |
| 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。                 |
| アドレナリン                       | 類薬(チモロールマレイン塩酸点眼液)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。 |

(1) 重大な副作用(頻度不明\*)

- 喘息発作: 喘息発作を誘発することがある。
- 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。
- 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。

(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 <sup>※1)</sup> 、視力異常               |
| 循環器   | 徐脈  | 胸痛等    | 洞停止、動悸   |
| 呼吸器   | 呼吸困難等   |        | 鼻症状(くしゃみ、鼻水、鼻づまり)                              |
| その他   | 頭痛、不快感、倦怠感、めまい、悪心、苦味、皮膚炎  |        | 血糖値の低下、発疹、筋肉痛、脱力感、抑うつ、重症筋無力症の増悪 <sup>※2)</sup> |

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頻度不明。

**使用上の注意**

4. 副作用

(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、痒痒感、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。

1. 眼圧下降作用

- 白色及び有色ウサギの水負荷高眼圧モデルを用いた検討において、本剤の眼圧上昇抑制の持続性が認められた。
- ウサギにカルテオロール塩酸塩0.25~2%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。
- 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0.1~2%液点眼により眼圧上昇の有意な抑制が認められている。

● ビーグル犬にカルテオロール塩酸塩1~4%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。

2. 眼圧下降作用の機序

健康成人におけるフルオロフォトメトリー試験の結果、並びに緑内障及び高眼圧症患者におけるトノグラフィ試験の結果から、カルテオロール塩酸塩は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ている。

5. 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ため、注意すること。


6. 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。】

7. 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。)

8. 適用上の注意  
 (1) 投与経路: 点眼用のみ使用すること。  
 (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、患眼を開閉し結膜囊内に点眼し、1~5分間閉鎖して涙嚢部を圧迫した後開閉すること。  
 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。

|           |  |
|-----------|--|
| <b>包装</b> | ミケランLA点眼液 1% : 2.5mL×10    ミケランLA点眼液 2% : 2.5mL×10 |
|-----------|--|

◇本剤の詳細については、製品添付文書をご参照ください。また、「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

|   |  |   |
|---|--|---|
|  <p>製造販売元<br/> <b>大塚製薬株式会社</b><br/>         東京都千代田区神田司町2-9</p> | <p>資料請求先<br/> <b>大塚製薬株式会社 信頼性保証本部 医薬情報センター</b><br/>         〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー 13F</p> | <p>本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、平成20年6月末日までは投薬は1回14日分が限度とされています。</p> |
|---|--|---|



製造販売元

**大塚製薬株式会社**

東京都千代田区神田司町2-9

LAA7107F01  
(6127)KM