

貯法：室温保存

有効期間：30箇月

緑内障・高眼圧症治療剤

カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト配合点眼液

承認番号 22800AMX00683

販売開始 2017年1月

処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用する

ミケルナ® 配合点眼液

Mikeluna® combination ophthalmic solution

TD129E2B03

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
- 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]
- 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]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	有効成分	添加剤
ミケルナ配合点眼液	1mL中 カルテオロール塩酸塩 20mg、ラタノプロスト 150µg	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

3.2 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比	性状
ミケルナ配合点眼液	6.0~6.7	0.9~1.2 (生理食塩液に対する比)	無色~微黄色澄明の液(無菌製剤)

4. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

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。

6. 用法及び用量

1回1滴、1日1回点眼する。

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。

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、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。
- 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]
- 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。
- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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]
- 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]
- 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。
- 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。
- 9.1.5 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者
囊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。
- 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。
- 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。
- 9.1.8 閉塞隅角緑内障の患者
使用経験がない。
- 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(5.0µg/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。
- 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。
- 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。
- 9.8 高齢者
一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用**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ため、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。

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。
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。
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 ^{1,2)} 。	機序不明

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。

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]

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。

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]

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]

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。

11.1.6 脳虚血、脳血管障害(いずれも頻度不明)

11.1.7 全身性エリテマトーデス(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	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 ^{注)} 、偽眼類天疱瘡、虹彩嚢腫	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、(角膜炎等)、眼瞼接触性皮膚炎、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 ^{注)} 、偽眼類天疱瘡、虹彩嚢腫
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)

	5%未満	頻度不明
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)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。

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。
- ・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ては、すぐにふき取ること。

15. その他の注意

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラタノプロストをサルに静脈内投与(2μg/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(1.5μg/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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人10例に本剤を両眼に1回1滴、1日1回、7日間反復点眼した時のカルテオロールの最高血漿中濃度(平均値)は1.174ng/mL、 t_{max} (中央値)は15分、半減期(平均値)は13.5時間であった。また、ラタノプロスト遊離酸の最高血漿中濃度(平均値)は18.47pg/mL、 t_{max} (中央値)は5分、半減期(平均値)は11.7分であった。カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度推移は単剤(カルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%又はラタノプロスト点眼液0.005%)点眼時と同様であった³⁾。

16.3 分布

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。カルテオロール濃度は、房水及び虹彩・毛様体では単剤(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、角膜及び結膜では同程度であった³⁾。

16.4 代謝

カルテオロールは、ヒト肝ミクロゾームチトクロームP450の分子種のうち、主としてCYP2D6により代謝される⁴⁾(*in vitro*)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者237例を対象に、ラタノプロスト点眼液0.005%を対照薬とした単盲検比較試験において、導入期にラタノプロストを両眼に4週間(1回1滴、1日1回)点眼後、評価期に本剤又は対照薬を両眼に8週間(1回1滴、1日1回)点眼した時、本剤は対照薬に比ベ有意に眼圧下降を示し、優越性が検証された($p < 0.0001$ 、共分散分析)(表17-1)。眼圧の推移を図17-1に示す⁵⁾。

表17-1 眼圧下降値の比較(FAS、LOCF)

	例数	ベースライン 眼圧値	8週後 眼圧値	眼圧 下降値	差 ^a [95%信頼区間]
本剤	117	20.1±2.2	17.2±2.7	2.9±2.0	1.3
対照薬	118	20.0±1.9	18.4±2.7	1.6±2.3	[0.7, 1.8]

眼圧(mmHg)：朝点眼前、平均値±標準偏差

a：投与群を要因とし、ベースライン眼圧値を共変量とした共分散分析

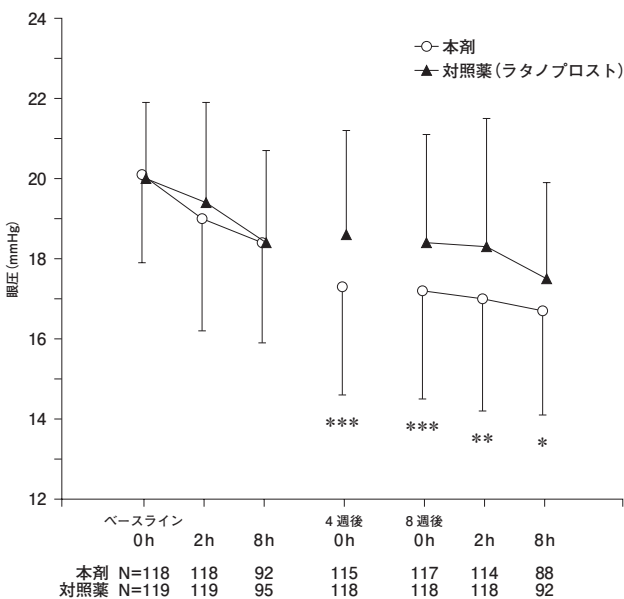


図17-1 眼圧の推移(FAS、LOCF)

0h：点眼前、2h：点眼2時間後、8h：点眼8時間後

平均値±標準偏差、*： $p=0.0108$ 、**： $p=0.0003$ 、***： $p<0.0001$ (投与群を要因とし、ベースライン眼圧値を共変量とした共分散分析による対照薬(ラタノプロスト)との比較)

副作用発現頻度は、本剤で118例中8例(6.8%)、対照薬で119例中5例(4.2%)であった。副作用は、本剤で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、目の異物感、毛様充血及び滴下投与部位刺激感が各1例(0.8%)、対照薬で眼瞼色素沈着2例(1.7%)、睫毛の成長、眼そう痒症、眼瞼紅斑、眼刺激及び結膜充血が各1例(0.8%)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

原発開放隅角緑内障(広義)又は高眼圧症患者193例を対象に、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%を対照薬とした二重盲検比較試験(参照薬：ラタノプロストとカルテオロール塩酸塩の併用療法)において、導入期にカルテオロール塩酸塩を両眼に4週間(1回1滴、1日1回)点眼後、評価期に本剤、対照薬又は参照薬を両眼に8週間(1回1滴、1日1回)点眼した時、本剤は対照薬に比ベ有意に眼圧下降を示し、優越性が検証された($p < 0.0001$ 、共分散分析)。また、本剤の眼圧下降作用は参照薬(併用療法)と同程度であった(表17-2)。眼圧の推移を図17-2に示す⁶⁾。

表17-2 眼圧下降値の比較(FAS、LOCF)

	例数	ベースライン 眼圧値	8週後 眼圧値	眼圧 下降値	差 ^a [95%信頼区間]
本剤	78	19.8±1.7	16.3±2.1	3.5±1.9	1.9
対照薬	77	19.9±2.4	18.2±2.7	1.6±1.9	[1.3, 2.5]
参照薬	37	19.7±2.1	16.6±2.6	3.1±2.3	-

眼圧(mmHg)：朝点眼前、平均値±標準偏差

a：投与群を要因とし、ベースライン眼圧値を共変量とした共分散分析

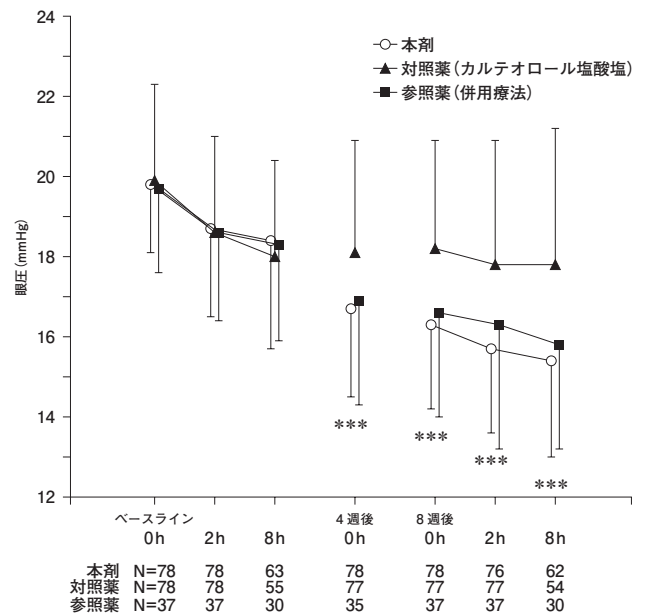


図17-2 眼圧の推移(FAS、LOCF)

0h：点眼前、2h：点眼2時間後、8h：点眼8時間後

平均値±標準偏差、***： $p < 0.0001$ (投与群を要因とし、ベースライン眼圧値を共変量とした共分散分析による対照薬(カルテオロール塩酸塩)との比較)

副作用発現頻度は、本剤で78例中15例(19.2%)、対照薬で78例中2例(2.6%)、参照薬で37例中6例(16.2%)であった。主な副作用は、本剤では眼痛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が各2例(2.6%)、対照薬で味覚異常及び結膜充血が各1例(1.3%)、参照薬で結膜充血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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 カルテオロール塩酸塩

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⁾。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ー試験の結果から、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^{8,9)}。

18.1.2 ラタノプロスト

ラタノプロストはプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体である。カンクイザルを用いた試験の結果並びに健康成人における点眼後のフルオロフォトメトリー試験の結果から、ラタノプロストは房水の流出経路のうち、ぶどう膜強膜路からの流出促進作用により眼圧を下降させるものと推察されている^{10,11)}。

18.2 眼圧下降作用

18.2.1 カルテオロール塩酸塩

- ・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、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液の眼圧上昇抑制の持続性が認められた¹²⁾。
- ・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た¹³⁾。
- ・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た¹³⁾。
- ・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なかった¹³⁾。

18.2.2 ラタノプロスト

カンクイザルを用いた試験で、ラタノプロストは顕著な眼圧下降作用を示した¹⁴⁾。

18.3 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た¹⁵⁾。



19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 カルテオロール塩酸塩

一般名：カルテオロール塩酸塩〔Carteolol Hydrochloride(JAN)〕

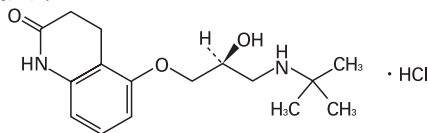
化学名：5-[(2*R*S)-3-(1,1-Dimethylethyl)amino-2-hydroxypropyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrochloride

分子式：C₁₆H₂₄N₂O₃・HCl

分子量：328.83

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。

構造式：



及び鏡像異性体

融点：約277°C(分解)

19.2 ラタノプロスト

一般名：ラタノプロスト〔Latanoprost(JAN)〕

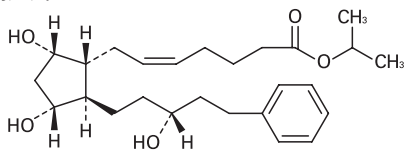
化学名：(+)-Isopropyl(2*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(3*R*)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]-5-heptenoate

分子式：C₂₆H₄₀O₅

分子量：432.59

性状：無色~微黄色の粘稠性又は油状の液である。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。

構造式：



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

プラスチック点眼容器：2.5mL×10本

23. 主要文献

- 1) Stewart, W. C. et al. : Am J Ophthalmol. 2001 ; 131(3) : 339-344.
- 2) Herndon, L. W. et al. : Arch Ophthalmol. 2002 ; 120(6) : 847-849.
- 3) 山本哲也 ほか：あたらしい眼科. 2016 ; 33(9) : 1369-1375.
- 4) Kudo, S. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1997 ; 52(6) : 479-485.
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) Yabuuchi, Y. et al. : Jpn J Pharmacol. 1974 ; 24(6) : 853-861.
- 8) 新家 真 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) Stjernschantz, J. et al. : Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res. 1995 ; 23 : 513-518.
- 11) 高松倫也 ほか：新薬と臨床. 1996 ; 45(1) : 76-82.
- 12) 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)
- 13) 渡辺耕三 ほか：応用薬理. 1983 ; 26(1) : 1-8.
- 14) Serle, J. B. et al. : Jpn J Ophthalmol. 1998 ; 42(2) : 95-100.
- 15) 梅田和志 ほか：あたらしい眼科. 2013 ; 30(3) : 405-408.


24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒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
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414


千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室
〒541-0048 大阪市中央区瓦町三丁目1番9号
TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577
受付時間 9:00~17:30(土、日、祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

26.2 提携

 千寿製薬株式会社
SENJU 大阪市中央区瓦町三丁目1番9号