

2.7.4.6.4 現行製剤の製造承認申請時のデータにおける点眼期間別副作用発現率 (第5部 5.3.5.5-1)

現行製剤 1%及び 2%の製造承認申請時のデータでは、9週間以上の長期点眼時の発現率は2～4%でほぼ一定の値を示した(表 2.7.4-53)。また、副作用の種類も特に長期点眼時に新たなものは見られなかった。

表 2.7.4- 53 現行製剤 1%及び 2%の製造承認申請時のデータにおける点眼期間別副作用発現率

	～8 週	9 週～16 週	17～24 週	25～32 週	33～40 週	41～48 週
総症例数	852	177	152	127	117	108
発現例数	87	7	3	4	4	4
発現率	10.2%	4.0%	2.0%	3.1%	3.4%	3.7%

2.7.4.6.5 国内における現行製剤の副作用自発報告 (第5部 5.3.5.5-3)

日本において大塚製薬が集積した現行製剤 1%及び 2%市販後の副作用報告[市販後(1984 年 6 月 1 日) から 2004 年 3 月 31 日までの期間に大塚製薬が情報入手した計 191 件]を表 2.7.4-54 に示した。なお、集計は使用成績調査を除いて行い、副作用名はすべて MedDRA ver.6.1 で読み替えを行った。発現までの日数については、日数がわかる症例のみ一覧表に記載した。

表 2.7.4- 54 現行製剤の国内における副作用自発報告

器官別大分類(SOC)	因果関係が否定できない 有害事象名 (MedDRA ver.6.1 PT)	使用日数 (日)	発現までの 日数(日)	Dr 重篤度
眼障害	60 件			
	眼瞼炎	3	3	中等度
	眼瞼炎			軽微
	眼瞼炎	41	41	軽微
	眼瞼炎			軽微
	眼瞼炎	1	1	軽微
	眼瞼炎	3	3	軽微
	眼瞼炎	137	1(再開初日)	軽微
	眼瞼炎	2	2	中等度
	結膜充血	1831	136	中等度
	結膜充血	1	2	軽微
	結膜充血	16		未記載
	結膜充血	継続	121	重度
	結膜充血		97	中等度
	結膜充血	512	182	重度
	結膜充血		8	中等度
	結膜充血	968	1(再開初日)	軽微
	点状角膜炎	148	57	軽微
	点状角膜炎	148	85	軽微
	点状角膜炎	継続	11(再開後)	軽微
	点状角膜炎	継続	29	軽微
	点状角膜炎	232	71	軽微
	点状角膜炎	継続	15	軽微
	眼瞼浮腫	56	28	中等度
	眼瞼浮腫			軽微
	眼瞼浮腫	1	1	軽微
	眼瞼浮腫	143	143	中等度
	結膜浮腫	143	143	中等度
	角膜炎		113	軽微
	角膜炎		80	軽微
	角膜炎		120	軽微
	角膜炎	30	1	軽微
	角膜症		15	軽微
	角膜症	58	29	軽微
	角膜症	29	15	軽微
	眼刺激			中等度
	眼刺激			軽微
	眼刺激		57	軽微
	眼瞼そう痒症	継続	1295	軽微
	眼瞼そう痒症			軽微
	眼瞼そう痒症	889	806	軽微
	眼瞼紅斑			軽微
	眼瞼紅斑	889	806	軽微

(つづき)

器官別大分類別(SOC)	因果関係が否定できない 有害事象名 (MedDRA ver.6.1 PT)	使用日数 (日)	発現までの 日数(日)	Dr 重篤度
眼障害(つづき)	眼瞼紅斑	968	1(再開初日)	軽微
	角膜上皮障害	3	3	中等度
	角膜上皮障害		29	軽微
	角膜上皮障害		57	軽微
	角膜混濁	1831	1775	重篤
	角膜上皮欠損	541	540	重篤(障害)
	角膜潰瘍		1	重篤
	角膜障害		1	中等度
	アレルギー性角膜炎			未記載
	眼のアレルギー			中等度
	眼の充血	248	248	軽微
	眼脂			軽微
	眼瞼皮膚炎	約 1 年	217(再開後)	軽微
	近視	4		軽微
	散瞳			軽微
	水晶体混濁	450	390	軽微
	霧視	4	4	軽微
	流涙増加	968	1(再開初日)	軽微
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	28 件			
	喘息			軽微
	喘息	73	72	中等度
	喘息	継続		中等度
	喘息	7	3	重篤(死亡おそれ)
	喘息	314	314	重篤
	喘息	15	6	中等度
	喘息			軽微
	喘息	1	1	中等度
	喘息	26	25	中等度
	喘息			軽微
	呼吸困難	73	72	中等度
	呼吸困難	44	36	軽微
	呼吸困難	4657	4657	中等度
	呼吸困難	継続		軽微
	呼吸困難	21	1	軽微
	咳嗽	54	35	中等度
	咳嗽			中等度
	咳嗽	2	4(中止 2 日目)	中等度
	鼻出血	継続	607	軽微
	鼻出血	継続	73	軽微
	喘息発作重積	71	1	重度
	喘息発作重積	1	1	重篤
	呼吸不全			重篤
	鼻閉	143	143	軽微
	鼻漏	継続	1	軽微
	喘鳴	73	72	中等度

(つづき)

器官別大分類(SOC)	因果関係が否定できない 有害事象名 (MedDRA ver.6.1 PT)	使用日数 (日)	発現までの 日数(日)	Dr 重篤度
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (つづき)	嘔声	1	1	軽微
	咽頭浮腫	継続	2	中等度
皮膚および皮下組織障害	21 件			
	接触性皮膚炎			軽微
	接触性皮膚炎	454	447	中等度
	接触性皮膚炎	1079	862	軽微
	接触性皮膚炎	1215		中等度
	接触性皮膚炎			軽微
	接触性皮膚炎	5	5	軽微
	接触性皮膚炎	32		中等度
	接触性皮膚炎	915	883	中等度
	接触性皮膚炎			重篤
	接触性皮膚炎	8 年間		軽微
	接触性皮膚炎	57		軽微
	接触性皮膚炎			軽微
	接触性皮膚炎			中等度
	そう痒症	1	1	軽微
	そう痒症	継続	-32(投与前発症)	中等度
	そう痒症	968	1(再開初日)	軽微
	蕁麻疹	1	1	中等度
	蕁麻疹	3	1	軽微
	顔面浮腫	143	143	軽微
	紅斑	継続	-32(投与前発症)	中等度
	湿疹			軽微
神経系障害	20 件			
	浮動性めまい			軽微
	浮動性めまい			軽微
	浮動性めまい			軽微
	浮動性めまい			軽微
	浮動性めまい			未記載
	浮動性めまい			未記載
	浮動性めまい	542		重篤
	浮動性めまい	33	25	軽微
	頭痛	2	1	軽微
	頭痛	20	20	軽微
	味覚異常	継続	1	軽微
	味覚異常		1	軽微
	意識消失	314	314	重篤
	意識消失	約 4 箇月	約 3 箇月	重篤[入院(延長)]
	記憶障害	542		重篤
	計算力障害	542		重篤
	錯感覚	継続	1205	軽微
	味覚消失	8	5	軽微
	老年痴呆			未記載
	嗅覚錯誤			軽微

(つづき)

器官別大分類別(SOC)	因果関係が否定できない 有害事象名 (MedDRA ver.6.1 PT)	使用日数 (日)	発現までの 日数(日)	Dr 重篤度
心臓障害	18 件			
	徐脈			軽微
	徐脈			中等度
	徐脈	8	3	重篤
	徐脈	5	5	重篤
	徐脈	5	2	軽微
	徐脈	継続	900	軽微
	動悸	542		重篤
	動悸	24	8	軽微
	完全房室ブロック			重篤
	完全房室ブロック			重篤[入院(延長)]
	急性心筋梗塞	2860	2860	重篤
	狭心症			重篤
	結節性調律	33	33	重篤
	結節性不整脈			未記載
	心不全	7	7	重篤
	洞性徐脈	33	33	重篤
	洞停止			未記載
	洞不全症候群	9		中等度
全身障害および投与局所様態	15 件			
	異物感	148	57	軽微
	異物感	継続	2	中等度
	胸痛	継続		軽微
	倦怠感	2	1	中等度
	倦怠感	12	1	軽微
	限局性浮腫	4	2	中等度
	腫脹	1	1	軽微
	投与部位刺激感	4～5 年		未記載
	投与部位刺激感	18		軽微
	投与部位刺激感		1	軽微
	投与部位疼痛		1	中等度
	投与部位疼痛	4～5 年		未記載
	発熱	2	1	中等度
	歩行異常	542		重篤
	無力症	542		重篤
臨床検査	8 件			
	血圧低下			中等度
	血圧低下	5	2	中等度
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	継続	811	軽微
	角膜生体染色陽性	69	-13(投与前発症)	軽微
	血圧上昇	7	3	中等度
	血中カリウム増加	1	1	中等度
	心電図T波振幅増加	1	1	中等度
	心拍数減少			中等度

(つづき)

器官別大分類別(SOC)	因果関係が否定できない 有害事象名 (MedDRA ver.6.1 PT)	使用日数 (日)	発現までの 日数(日)	Dr 重篤度
胃腸障害	4 件			
	悪心	30	1	中等度
	口の感覚鈍麻	継続	1	軽微
	舌痛	806		軽微
	腹痛	3123		軽微
血管障害	4 件			
	充血			軽微
	充血	継続	57	軽微
	高血圧	継続	900	軽微
	出血	継続		軽微
筋骨格系および結合組織障害	4 件			
	筋固縮	20	20	軽微
	筋骨格硬直			未記載
	筋痛	継続		軽微
	四肢痛	継続		軽微
精神障害	3 件			
	幻視	1	2	軽微
	不安障害	71	60	軽微
	抑うつ症状	542		重篤
傷害, 中毒および処置合併症	2 件			
	角膜びらん	541	540	重篤(障害)
	角膜びらん	91	91	軽微
腎および尿路障害	1 件			
	尿閉	5		中等度
生殖系および乳房障害	1 件			
	不規則月経	8	8	軽微
肝胆道系障害	1 件			
	肝細胞障害	76	17	軽微
代謝および栄養障害	1 件			
	低血糖症	継続	900	重篤
合計	191 件			

2.7.4.6.6 国内及び外国における現行製剤の市販後の因果関係が否定できない重篤な有害事象報告（第5部 5.3.5.5-3）

(1) 国内

国内で市販後（1984年6月1日）から2004年3月31日までの期間に大塚製薬が情報入手した因果関係が否定できない重篤な有害事象は、30例46件であった（表2.7.4-55）。

喘息様症状を起こした10例中7例が、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、術後気道感染症等の呼吸器系疾患を合併しているか、若しくは既往のある症例であった。9例の症状は回復又は軽快したが1例の転帰は不明であった。詳細を表2.7.4-56に示した。

表 2.7.4- 55 国内の因果関係が否定できない重篤な有害事象

有害事象の種類	現行製剤 1%	現行製剤 2%	現行製剤 1%, 2%混合 又は濃度不明例
	発現症例数 4	発現症例数 22	発現症例数 4
	有害事象件数 10	有害事象件数 31	有害事象件数 5
	発現件数	発現件数	発現件数
心臓障害	3	11	
徐脈	1	4	
心不全	1		
動悸	1		
徐脈			
完全房室ブロック		2	
狭心症		2	
急性心筋梗塞		1	
結節性調律		1	
洞性徐脈		1	
神経系障害	3	1	1
記憶障害	1		
計算力障害	1		
浮動性めまい	1		
意識消失		1	1
全身障害及び投与局所様態	2		
歩行異常	1		
無力症	1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	7	4
喘息	1	3	3
呼吸器不全			1
喘息発作重積		2	
呼吸困難		1	
喘鳴		1	
眼障害		6	
角膜上皮欠損		2	
角膜血管新生		1	
角膜混濁		1	
角膜障害		1	
角膜潰瘍		1	

(つづき)

有害事象の種類	現行製剤 1%	現行製剤 2%	現行製剤 1%, 2%混合 又は濃度不明例
	発現症例数 4	発現症例数 22	発現症例数 4
	有害事象件数 10	有害事象件数 31	有害事象件数 5
	発現件数	発現件数	発現件数
精神障害	1		
抑うつ症状	1		
臨床検査		2	
血压低下		2	
血管障害		1	
出血		1	
傷害, 中毒および処置合併症		1	
角膜びらん		1	
代謝および栄養障害		1	
低血糖症		1	
皮膚および皮下組織障害		1	
接触性皮膚炎		1	

表 2.7.4- 56 国内の因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細

(薬剤との因果関係が否定されたものを除く)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢 (歳) / 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
96/ 0024	男/ 76/ 2%	角膜血管侵入/ 角膜血管新生/ 眼障害	1294 日/ 回復/ 重篤/ 明らか	長期にわたる投与, しかも他剤併用のため, 明確なことは言えないが, 最終的にβブロッカーをやめてからよくなったことより, βブロッカー点眼, 特にミケラン点眼液 2% が原因となっている可能性が高い。ミケランの前に使っていたチモプトールの点眼による角膜障害も加味している可能性もある。	本剤の投与中に上記症状がみられていることから, 本剤が何らかの関与をしている可能性は除外出来ず, 本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。
00/ 0002	女/ 70/ 2%	右角膜の混濁/ 角膜混濁/ 眼障害	1775 日/ 未回復/ 重篤/ 明らか	「本状態(右角膜の混濁)は, このままで推移する可能性が高い」との他院医師のコメントが危惧される。 ＜他院眼科医のコメント＞ βブロッカーで時に見られる stem cell 障害の可能性が考えられる。 $Vd=0.2(0.3 \times -1.0cyl-3.5A110)$ $Vs=0.2(0.6 \times -6.0D)$ $Td=Ts=18mmHg$ であったので, ヒアレイン点眼液, チョコラ A 6 錠で数ヶ月経過みる方向で考えたい。 右眼) 上方からの conj. overgrowth の状態は不変である。 本病態ではこのままで推移する可能性が高いと考えられる。原因はβブロッカーであるかの同定は, 可能性は高いが難しいと思われます。	両眼結膜充血に関しては, すべての薬剤の使用上の注意に記載があるが, そのなかでも投与開始時期が発現の 2 ヶ月前であるレスキュラが疑わしいと考え, 本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。右角膜の混濁に関しては, いずれの薬剤も長期投与後の発現であるが, 本剤及びレスキュラの使用上の注意に記載があることから, この 2 剤が最も疑わしいと考える。しかし, 両剤のいずれが原因であるかを明らかにすることは困難であり, 本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。
96/ 0024	男/ 76/ 2%	肉芽形成/ 角膜障害/ 眼障害	1294 日/ 回復/ 重篤/ 明らか	長期にわたる投与, しかも他剤併用のため, 明確なことは言えないが, 最終的にβブロッカーをやめてからよくなったことより, βブロッカー点眼, 特にミケラン点眼液 2% が原因となっている可能性が高い。ミケランの前に使っていたチモプトールの点眼による角膜障害も加味している可能性もある。	本剤の投与中に上記症状がみられていることから, 本剤が何らかの関与をしている可能性は除外出来ず, 本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
02/ 0006	男/ 76/ 2%	角膜上皮剥離/ 角膜上皮欠損/ 眼障害	540 日/ 軽快/ 障害/ あるかも	2000 年 9 月 26 日に 2%ミケラン点眼液処方後、特に重篤な副作用は認めなかったが、2002 年 3 月 15 にキサラタン点眼液処方後に同日より患者の眼症状が急変して、上記の角膜障害を認めた。さらに、併診した他院眼科 tel にて、眼圧下降薬（特にキサラタン）による薬剤性角膜上皮障害との見解を出しており、2%ミケラン点眼液とキサラタンとの併用により角膜障害が発生した可能性も考慮される。 因果関係：角膜びらん－関連あるかも知れない 角膜上皮剥離－関連あるかも知れない	本剤で角膜障害は既知の副作用であり、本剤の関与を完全には除外出来ないが、本剤投与 1 年半の間、副作用を認めておらず、キサラタン処方したその日から眼症状が急変したとのことであり、キサラタンが原因であった可能性が高く、本剤との関連性は「不明」と考える。
96/ 0024	男/ 76/ 2%	角膜上皮剥離/ 角膜上皮欠損/ 眼障害	1248 日/ 回復/ 重篤/ 明らか	長期にわたる投与、しかも他剤併用のため、明確なことは言えないが、最終的にβブロッカーをやめてからよくなったことより、βブロッカー点眼、特にミケラン点眼液 2%が原因となっている可能性が高い。ミケランの前に使っていたチモプトールの点眼による角膜障害も加味している可能性もある。 因果関係：明らかにあり	本剤の投与中に上記症状がみられていることから、本剤が何らかの関与をしている可能性は除外出来ず、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。
98/ 0001	男/ 45/ 2%	角膜潰瘍の疑い/ 角膜潰瘍/ 眼障害	1 日/ 不明/ 重篤/ 不明	患者は当院に来院する以前、他県内にある大学病院において何度か本剤を処方されており、その時には今回のような副作用は発現しなかった。その後、当院で本剤を処方されて初めて副作用を発現したとのことである。 元の通院していた大学病院で「角膜に傷があり、角膜潰瘍の疑いがある」といわれた、とのことを患者から聴取。現在は元の大学病院で治療中。 患者本人から副作用の訴えはあったものの、実際にみておらず、また専門外のためなんともいえない状況。	本症例の患者は、元の大学病院において何度か本剤を処方された際、今回のような副作用は発現せず、また「角膜に傷があり、角膜潰瘍の疑いがある」と言われていたとのことである。本剤投与において副作用発現に何らかの影響を及ぼした可能性は完全に除外出来ないが、現状では情報が不足している為関連性を評価することは出来ない。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
04/ 0001	男/ 68/ 2%	完全房室ブロック/ 完全房室ブロック/ 心臓障害	回復/ 重篤 [入院（延 長）] / 多分あり	1：ミケラン点眼液 2%投与開始後より、意識消失発作出現。 2：ミケラン点眼液 2%投与前に健診等の受診歴がなく、心疾患の有無の確認を点眼開始時に確認できず。 3：ミケラン点眼液 2%投与中止。心臓ペーシングにより症状改善。 以上の点から、潜在化していた心疾患がミケラン点眼液 2%投与により、顕在化した可能性が考えられる。	経過より、本剤との関連性は高いと考える。
01/ 0011	男/ 65/ 2%	完全房室ブロック/ 完全房室ブロック/ 心臓障害	回復/ 重篤/ 多分あり	ミケラン点眼液使用後、約3ヶ月目より胸痛が出現している。 点眼液のため、冠攣縮性狭心症の判断後も、微量のため継続していたが、01/09/19の運動負荷シンチグラフィにて右冠動脈の完全閉塞が誘発された為中止した。中止前の2回の運動負荷では、最大負荷時でもHR 90前後とHRの反応が悪かったが、中止後の運動負荷では発作が誘発されなかったのみではなく、HRも136と良好な反応を示したことより、本症例においては、ミケラン点眼液によるβ遮断効果は、比較的強かったと考えられる。冠攣縮を起こしやすい要因があったところに、点眼液ではあるがβ遮断薬を使用していた事が、本症例における強い狭心症発作を起こした原因と思われた。	本剤の局所投与下（点眼）でも最大運動負荷時の心拍数が90前後までしか上がっておらず、そのβ遮断効果は全身に及んでいると思われる。β遮断薬は冠攣縮の増悪や心ブロックを増悪させる可能性が言われていること、又、本剤中止後の運動負荷試験では狭心症発作が誘発されなかったことより、運動負荷時という特殊な条件下ではあるが本剤が冠動脈の攣縮（狭心症発作）発現に関与した可能性は考えられる。完全房室ブロックについては、虚血の結果である可能性が高いが、本剤の関与も否定できない。本剤と「右冠動脈の攣縮（狭心症発作）の誘発」「完全房室ブロック」との関連性は、ともに「あるかも知れない」と考える。
98/ 0004	女/ 71/ 2%	急性心筋梗塞/ 急性心筋梗塞/ 心臓障害	2860日/ 後遺症/ 重篤/ 不明		本症例の患者は71才と高齢であり、LAD P/3の狭窄が著明であること、本剤投与開始より10年以上も経過しての発現である為、本剤との関連性は低いと考えられるが、本剤ではこれまでに外国で2例報告されていることから「不明」と判断した。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
01/ 0004	男/ 45/ 2%	冠攣縮性狭心症/ 狭心症/ 心臓障害	軽快/ 中等度/ 多分あり	この患者は元々冠動脈攣縮を起こし易い素因を持っていたと考えられるものの、ミケラン点眼液にて攣縮が増悪した可能性が考えられ（中止後、発作回数減少）、本患者の様なケースでは β -blocker 点眼液の投与は控えるべきと考えられた。	本剤（塩酸カルテオロール点眼液）では冠攣縮性狭心症を含む狭心症の報告は初めてであるが、塩酸カルテオロール内服剤では既に使用上の注意に冠攣縮性狭心症の記載があり、点眼剤としては未知でも、塩酸カルテオロールとしては既知のものと判断出来る。患者は本剤の中止後 2 年以上経っても狭心症発作を起こしており、担当医師も指摘しているように冠動脈の攣縮を起こし易い素因を有していたと考えられる。そのような体質に本剤の作用が加わり、すなわち β 受容体を遮断することにより相対的に α 受容体優位な状態となり、冠攣縮性狭心症の症状発現に関与した可能性は「あるかも知れない」と考える。
01/ 0011	男/ 65/ 2%	右冠動脈の攣縮（狭心症発作）の誘発/ 狭心症/ 心臓障害	回復/ 重篤/ 多分あり	ミケラン点眼液使用後、約 3 ヶ月目より胸痛が出現している。 点眼液のため、冠攣縮性狭心症の判断後も、微量のため継続していたが、01/09/19 の運動負荷シンチグラフィにて右冠動脈の完全閉塞が誘発された為中止した。中止前の 2 回の運動負荷では、最大負荷時でも HR 90 前後と HR の反応が悪かったが、中止後の運動負荷では発作が誘発されなかったのみではなく、HR も 136 と良好な反応を示したことより、本症例においては、ミケラン点眼液による β 遮断効果は、比較的強かったと考えられる。冠攣縮を起こしやすい要因があったところに、点眼液ではあるが β 遮断薬を使用していた事が、本症例における強い狭心症発作を起こした原因と思われた。 因果関係：右冠動脈の攣縮（狭心症発作）の誘発—多分あり	本剤の局所投与下（点眼）でも最大運動負荷時の心拍数が 90 前後までしか上がっておらず、その β —遮断効果は全身に及んでいると思われる。 β —遮断薬は冠攣縮の増悪や心ブロックを増悪させる可能性が言われていること、又、本剤中止後の運動負荷試験では狭心症発作が誘発されなかったことより、運動負荷時という特殊な条件下ではあるが本剤が冠動脈の攣縮（狭心症発作）発現に関与した可能性は考えられる。完全房室ブロックについては、虚血の結果である可能性が高いが、本剤の関与も否定できない。本剤と「右冠動脈の攣縮（狭心症発作）の誘発」「完全房室ブロック」との関連性は、ともに「あるかも知れない」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
99/ 0012	女/ 74/ 2%	房室接合部調律/ 結節性調律/ 心臓障害	33 日/ 未回復/ 重篤/ 多分あり	ミケラン点眼液開始約 1 月で徐脈が出現したこと、他に徐脈となる明らかな原疾患がないことから、ミケランに 8 月 25 日から再び徐脈がおこり、洞不全症候群によるものかもしれない。あるいは、冠動脈バイパス術後であり、何らかの虚血によるものも否定できない。冠動脈の評価は、腎不全もあり十分に施行できず、確定的なことは不明である。しかし、8 月 15 日は 8 月 26 日に比して徐脈が重症でかつ長かったことから、ミケランのよる副作用も十分考えられる。しかし、点眼薬中止後の作用もあり得るものと考えられる。	房室接合部調律は通常洞結節の機能（洞房伝導を含めて）が低下し、洞結節部からの刺激による心収縮が生じなくなった時にみられるもので、本報告では用語上、未知として扱っているが、本剤の使用上の注意には既に「高度な徐脈（洞不全症候群等）、洞停止」が記載されており、既知と考える事も可能である。点眼液であるとはいえ、β ブロッカーである本剤で洞性徐脈、房室接合部調律がおこる可能性は薬理作用上からも十分考えられる。しかし、本症例では本剤の中止後も高度の徐脈が認められており、担当医師も指摘している様な本剤以外の要因の関与も考えられることから、本剤と洞性徐脈、房室接合部調律との関連性は「あるかも知れない」と考える。
94/ 0010	男/ 58/ 2%	徐脈/ 徐脈/ 心臓障害	軽快/ 中等度/ 明らか	近年、薬剤使用の頻度が増すにつれ、必然的にその副作用の発現頻度も増加しつつあるが、副作用の中には循環器系の症状が中心となる場合も少なくない。主に高血圧症治療に用いられるβ 遮断薬は、心収縮力を抑制し、洞結節、房室結節の機能を抑制するので、副作用としてうっ血性心不全、徐脈性不整脈の発症をみることがある。一方、β 遮断薬は眼科領域にて緑内障治療薬として点眼にて使用されている。点眼による投与の場合、内服と異なり、1 回投与量も少なく、また体内に直接吸収される薬剤量は極微量であるとされ、心血管系に与える影響は少ないと考えられている。しかしながら今回我々は、β 遮断薬であるミケラン点眼液にて高度の徐脈を呈した症例を経験し、循環器内科医が洞不全症候群の診断、ペースメーカー植え込み適応の決定に際し注意すべき薬物の一つとして、β 遮断薬点眼投与の洞結節機能に与える影響も決して無視できないと考えられたため報告する。	報告施設入院前に認められた徐脈と本剤との関連を調べる為に行われた二度の再投与で二度とも再発していることから、本剤との関連性は「明らかにあり」と考える。尚、本症例は電気生理学的検査の結果、内因性洞結節機能障害の存在が確認され洞不全症候群と診断されている。元々、徐脈になり易い状態にあったところに本剤の作用が加わり徐脈発現に至ったものと考ええる。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
98/ 0014	男/ 74/ 2%	徐脈/ 徐脈/ 心臓障害	2 日/ 回復/ 軽微/ 明らか	患者の申告によると、喘息ではないが気管支疾患で通院していて、アレギサル 2 錠（分 2）、テオドール 2 錠（分 2）の内服をしていた。眼圧下降の必要性は確実にあったためミケラン点眼（2%）を処方した。 副作用として血圧低下、徐脈などが有り得ることは処方時に説明をした。 高血圧については、他院にてコニール（4 mg）1 錠アサ 1 回の処方を受けていて、平素の血圧は 160～140/100～90mmHg、脈拍 70/分以上と本人の申告である。 ミケラン点眼の使用開始とともに、だるい気分が発現し、血圧が 100/70mmHg（自己測定）程度、脈拍 62/分（自己測定）というデータも得られたため、ミケラン点眼との因果関係は明らかであると思われる。 β ブロッカーというミケランの性質からも、この副作用の発現は説明可能と言える。 点眼中止とともに症状は軽快したため、更に処置を施すことは無かったが、患者が使用を続け、血圧低下状態から二次的合併症を呈すことも有り得たため、重篤な副作用と考える。	本剤の使用上の注意の相互作用にカルシウム拮抗剤：[相互に作用を増強するおそれがある。]と記載し併用注意を喚起している。本剤は β ブロッカーであるため単独で徐脈、血圧低下が生じる可能性もありうるが、本剤とコニール（副作用に徐脈、血圧低下発現の記載あり）との併用により相互に作用が増強され、副作用発現に至った可能性も否定出来ない。本剤投与後に発現し、中止により回復していることから関連性は「多分あり」と考える。
93/ 0019	男/ 74/ 2%	徐脈/ 徐脈/ 心臓障害	未回復/ 軽微/ あるかも	2 月 24 日 気分不快があり、脈拍数 38 回/分を認めたためミケラン点眼液 2% を中止したが、3 月 15 日 再診時も 44 回/分であった。 元々洞性徐脈があるものと思われ、明らかな関連があるかどうかは、はっきりしないと考える。	本剤の投与開始 45 日後に徐脈が認められているが、本剤の投与中止 19 日後になっても脈拍数が 44 回/分であることから、担当医の意見にもあるように、元々洞性徐脈があった可能性が高いのではないかと考える。しかし、本剤が徐脈を増強した可能性は、本剤の薬理作用から、あるかも知れないと考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
96/ 0047	男/ 77/ 1%	徐脈/ 徐脈/ 心臓障害	3 日/ 回復/ 重篤/ 多分あり	β 遮断薬点眼単独による重症徐脈の報告は正常洞機能例にも認められ、慎重に投与すべきであるが、ましてや本例のように刺激伝導系抑制作用のある薬剤がすでに投与されている高齢者では、さらなる注意が必要である。	本剤は β -遮断剤であり、薬理作用からみて徐脈を引き起こす可能性は十分考えられ、担当医等の意見にもあるように既に刺激伝導系抑制作用のある薬剤が投与されている高齢者では注意が必要である。上記薬剤のチャレンジテストで同様の症状が認められており、本剤がヘルベッサー、リスモダン共存下で上記症状発現に関与した可能性は「明らかにあり」と考える。
97/ 0047	女/ 63/ 2%	徐脈/ 徐脈/ 心臓障害	5 日/ 回復/ 重篤/ 明らか	徐脈の原因として薬剤による副作用と考える。原因薬としてヘルベッサー内服、ミケラン点眼の可能性はある。ヘルベッサー内服は平成3年より継続しており、この間今回の様な症状の出現がなかったことが確認された。今回ミケラン点眼使用後症状が出現したことから本剤が徐脈の原因となったものとする。また、本剤とヘルベッサーの併用が徐脈を助長した可能性についても否定できない。	本剤は β -遮断剤であり、薬理作用からみて徐脈を引き起こす可能性は十分考えられる。又、担当医が述べている様に、ヘルベッサー使用中においては徐脈は発現していないが、本剤とヘルベッサー併用により発現している。本剤が発現に関与した可能性は「多分あり」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
97/ 0023	男/ 88/ 1%	心不全/ 心不全/ 心臓障害	7日/ 回復/ 重篤/ 多分あり	88才と高齢な患者さんですが、普段はともしっかりしていて見た目はかなり健康状態良好でした。今回は風邪気味でもあり、確かに肺炎も併発していましたが、心不全まで起こしそうな肺炎とは言えないというのが内科主治医の意見です。従って、風邪＋肺炎を起こしていたところにミケラン点眼が何らかの誘因となって心不全を起こしたものと考えられます。 緑内障薬を処方する対象となる患者さんには高血圧を有する患者さんは非常に多く、もともとβ-blockerは禁忌どころか治療薬として内科的にも使われる薬剤ですので高齢者であっても心不全・狭心症・心筋梗塞・気管支喘息の既往がなければ処方しています。今回も処方時に外来で本人と家族に作用・副作用・用法に関して十分説明し、しかもプリントを渡していたので呼吸困難に陥った時に家族の方が眼科と関係があるかも知れないと考えて、救急隊に今まで内科でかかっていた病院ではなく、当病院に連れて行って欲しいと申し出たそうです。幸い数日の経過で全身状態は改善し、今後も当院当科でフォローする予定です。 WBC、CRPは明らかに感染（肺炎）を示すものと思われませんが、他の所見（X-P、聴診所見、CRP）が改善してもWBC、Pltは異常値を示したままなのは投与前の前医データとほとんど変わらないのでもともと多血症気味と思われる。	患者は肺炎を併発しており気管支喘息を起こし易い状態にあり、心不全ではなく気管支攣縮を起こした可能性も考えられる。しかし、いずれにせよ本剤が何らかの作用を及ぼした可能性は完全に除外出来ない。よって本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
99/ 0017	女/ 69/ 1%	動悸/ 動悸/ 心臓障害	後遺症/ 重篤/ 多分あり	本症例は既往歴にうつ病があった（本人は当院には未申告）。症状が出た頃より、当院には受診していない（体調不良の為）。内科へかかっていたが、症状改善せず、むしろ悪化したので、他院へ紹介され入院となる。その後、 β -blocker の神経症状の副作用である可能性ありとしてミケラン点眼液を中止したところ、徐々に改善し、症状は残るものの軽快し、退院した。 上記の事より、ミケラン投与と本症例の症状とは関係があるのではと考える。	動悸、脱力感、めまいは本剤では既知の副作用であり、本剤の中止で速やかに回復していることから本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。歩行障害については、脱力感が強く現れた為の症状と考えることも出来、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。うつ症状↑については、本患者はうつ病の既往歴があり自然の経過である可能性もあるが、本剤の中止により速やかに症状が軽快していることから、本剤がうつ症状の悪化に影響を及ぼした可能性が考えられ、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。物忘れ、計算力低下は精神神経系障害の一連の症状である可能性もあるが、本剤では初めての報告であり、本剤との関連性は「不明」と考える。
99/ 0012	女/ 74/ 2%	洞性徐脈/ 洞性徐脈/ 心臓障害	33 日/ 未回復/ 重篤/ 多分あり	ミケラン点眼液開始約 1 月で徐脈が出現したこと、他に徐脈となる明らかな原疾患がないことから、ミケランによる副作用も十分考えられる。しかし、点眼薬中止後の 8 月 25 日から再び徐脈がおこり、洞不全症候群によるものかもしれない。あるいは、冠動脈バイパス術後であり、何らかの虚血によるものも否定できない。冠動脈の評価は、腎不全もあり十分に施行できず、確定的なことは不明である。しかし、8 月 15 日は 8 月 26 日に比して徐脈が重症でかつ長かったことから、ミケランの作用もあり得るものと考えられる。	房室接合部調律は通常洞結節の機能（洞房伝導を含めて）が低下し、洞結節部からの刺激による心収縮が生じなくなった時にみられるもので、本報告では用語上、未知として扱っているが、本剤の使用上の注意には既に「高度な徐脈（洞不全症候群等）、洞停止」が記載されており、既知と考える事も可能である。点眼液であるとはいえ、 β -ブロッカーである本剤で洞性徐脈、房室接合部調律がおこる可能性は薬理作用上からも十分考えられる。しかし、本症例では本剤の中止後も高度の徐脈が認められており、担当医師も指摘している様な本剤以外の要因の関与も考えられることから、本剤と洞性徐脈、房室接合部調律との関連性は「あるかも知れない」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
00/ 0011	女/ 90/ 2%	呼吸苦/ 呼吸困難/ 呼吸器、胸郭および縦隔 障害	72 日/ 回復/ 中等度/ あるかも	喘鳴（喘息様発作）、呼吸苦、会話時の息切れの出現について ①微熱が当時続いており、また正常域とは言え、白血球数の軽度増加（好中球優位）があること等より、軽度の気管支炎を発症し、喘鳴、呼吸苦、息切れが出現した。 ②点眼液にミケラン点眼液、キサラタン点眼液が使用されており、処方していた眼科医師よりの速やかな連絡があり中止したところ、翌日より症状が軽快し、全身状態が良好となった。 以上のように、2通りの考慮をしている、あるいは、①+②も考慮している。どちらとも判断できない。 ＜臨検値異常に対するコメント＞ LDHの高値について、特に調査検討はしていない。特にコメントはない。	喘鳴、呼吸苦は喘息発作の症状の一つであり、互いに関連した副作用と考えられる。喘鳴、呼吸苦のイベントは本剤投与中に2回発現している。1回目(6月16日)の発現時には本剤を継続していたが、アミノフィリン等の処置により回復している。しかし、2回目(6月24日)には本剤中止後に回復している。 本症例は高齢の患者であり、また軽度の気管支炎を発症しているようであるので、これらが要因となって副作用が発現した可能性が考えられるが、本剤では喘鳴、呼吸苦、喘息発作は既知の副作用であるので、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。
94/ 0051	男/ 46/ 1% 2%	呼吸不全/ 呼吸不全/ 呼吸器、胸郭および縦隔 障害	回復/ 重篤/ 明らか	通常使用量では不明であるが、今回は過量に使用されており、気管支喘息発作の急性増悪につながった可能性が大きい。	本剤の投与は既に長期におよんでいるが、今回は過量に使用されていたこと、気管支喘息を合併していたことからみてβブロッカー剤である本剤が喘息の悪化に関与した可能性は「多分あり」と考える。しかしながら、本剤は気管支喘息には禁忌であり、本症例は明らかな禁忌症例であることから、本剤の使用そのものに問題があったと考える。
03/ 0003	男/ 69/ 2%	ぜんそく/ 喘息/ 呼吸器、胸郭および縦隔 障害	3 日/ 回復/ 重篤（死亡おそれ）/ 明らか	喘息発作が元々あり、ミケランを点眼することにより発作が増強した。 ミケランを中止すると回復する為、ミケランが原因と考えられる。 喘息に対する処置は他院で行っている為、薬剤名等については内容不明である。 5/20 頃に同じβブロッカーのハイパジールを投与した時にも同様の事が起きている。	本症例はぜんそくを合併しており、本剤では投与禁忌である。経過より、ぜんそくと本剤との関連性は高いと考える。血圧上昇については、本剤との関連性は否定できない。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
00/ 0007	男/ 67/ 2%	喘息発作の増悪/ 喘息/ 呼吸器, 胸郭および縦隔 障害	回復/ 軽微/ あるかも	喘息発作の増悪・難治化に、ミケラン点眼液が関与した可能性が考えられる。	本剤は β -遮断薬であり、本剤の禁忌の項に気管支喘息患者が記載されている。本症例は気管支喘息を有する患者であり、本剤の使用により気管支喘息を増悪させた可能性が考えられるので、本剤と喘息発作の増悪との関連性は「多分あり」と考える。
00/ 0011	女/ 90/ 2%	喘息発作/ 喘息/ 呼吸器, 胸郭および縦隔 障害	72 日/ 回復/ 中等度/ あるかも	喘鳴（喘息様発作）、呼吸苦、会話時の息切れの出現について ①微熱が当時続いており、また正常域とは言え、白血球数の軽度増加（好中球優位）があること等より、軽度の気管支炎を発症し、喘鳴、呼吸苦、息切れが出現した。 ②点眼液にミケラン点眼液、キサラタン点眼液が使用されており、処方していた眼科医師よりの速やかな連絡があり中止したところ、翌日より症状が軽快し、全身状態が良好となった。 以上のように、2通りの考慮をしている、あるいは、①+②も考慮している。どちらとも判断できない。 ＜臨検値異常に対するコメント＞ LDHの高値について、特に調査検討はしていない。特にコメントはない。	喘鳴、呼吸苦は喘息発作の症状の一つであり、互いに関連した副作用と考えられる。喘鳴、呼吸苦のイベントは本剤投与中に2回発現している。1回目(6月16日)の発現時には本剤を継続していたが、アミノフィリン等の処置により回復している。しかし、2回目(6月24日)には本剤中止後に回復している。 本症例は高齢の患者であり、また軽度の気管支炎を発症しているようであるので、これらが要因となって副作用が発現した可能性が考えられるが、本剤では喘鳴、呼吸苦、喘息発作は既知の副作用であるので、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。
95/ 0018	男/ 70/ 1%	気管支喘息/ 喘息/ 呼吸器, 胸郭および縦隔 障害	回復/ 中等度/ 多分あり	受診時（93年2月16日他院）、気道過敏亢進状態で薬剤による喘息発作と考えられ、点眼薬を中止すると症状は消失し、内科的加療は中止となったが再発はみられなかった。このことより、ミケランによる気管支喘息と思われる。	本剤の投与中、呼吸困難、咳嗽等の呼吸器症状の増悪と軽快を繰り返していたが、本剤の投与中止後は内科的治療を中止しても呼吸器症状の再発がみられていない。この経過に加えて、本剤が β -ブロッカーの点眼液であり、薬理作用の面からも上記症状を誘発する可能性が考えられることから、本剤との関連性は「多分あり」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
96/ 0023	女/ 87/ 不明	喘息発作/ 喘息/ 呼吸器、胸郭および縦隔 障害	不明/ 未記載/ 未記載		現在、本邦で市販されているβ遮断剤の点眼液で、ISAのある非選択制β遮断剤は弊社のミケラン点眼液のみであり、本症例で使用された薬剤の確認は出来なかったものの、ミケラン点眼液と判断し報告致します。 患者は87歳と高齢でもあることから、呼吸機能は低下していたものと推測される。しかし、情報が少なく事実確認が出来ない為、弊社では評価出来ないものと考ええる。
96/ 0040	男/ 75/ 不明	喘息発作/ 喘息/ 呼吸器、胸郭および縦隔 障害	3日/ 軽快/ 未記載/ 未記載	気管支喘息、喘息要素COPD患者へのβ-Blocker点眼は重症発作の可能性があり注意を要する。また本剤による喘息発作の場合、β-刺激剤は無効で、抗コリン剤が奏功する可能性があり使用すべきである。	患者は元々慢性閉塞性肺疾患(喘息要素)を有しており、本症例は本剤の禁忌『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。〕』に該当する症例である。よって、本剤が気管支喘息を誘発した可能性は否定出来ない。関連性については「多分あり」と考える。
93/ 0043	女/ 55/ 1% 2%	喘息発作/ 喘息/ 呼吸器、胸郭および縦隔 障害	314日/ 軽快/ 重篤/ 明らか	'今回の発作は、気道過敏性が日数を経過するに従い、強くなったところに何らかのきっかけがあつて起こったものと思われ、長期間使用する薬であるだけに経過中の観察が不可欠であると思われる。 薬との因果関係は、あると思われるが、機序については不明。	βブロッカーの点眼液である本剤では薬理作用からみても、上記症状を誘発する可能性は十分考えられるが、経口のβブロッカー剤も併用されていたことから、βブロッカー全体として考えると関連性は「多分あり」と考える。しかし、本症例では経口のβブロッカー剤も併用されていたことや、かなり以前から、呼吸困難、咳嗽、喘鳴を訴えていたにもかかわらず、適切な処置がなされていなかったことにより、重篤な喘息発作をまねいたのではないかと考える。
89/ 0001	男/ 63/ 2%	喘息重積発作/ 喘息発作重積/ 呼吸器、胸郭および縦隔 障害	1日/ 軽快/ 重度/ 明らか	1988年11月より症状はあったというものの軽い咳嗽のみであったものが、1989年3月7日、2%ミケラン点眼後直ちに喘息重積発作を引き起こしたことより、2%ミケラン点眼が原因であること（誘発したこと）は明らかであると思われる。	本症例では、副作用発現に本剤が関与した疑いは否定できないが、βブロッカー点眼液の禁忌症である気管支喘息患者に使用したためであると考えられる。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
99/ 0014	女/ 68/ 2%	気管支喘息重積発作/ 喘息発作重積/ 呼吸器、胸郭および縦隔 障害	1 日/ 回復/ 重篤/ 明らか	気管支喘息を治療しており、ここ数年喘息発作は全くなかった。症状出現当日も、いつもと同様に定期薬の内服・吸入を行っている。 このような状況において、 β 遮断薬(ミケラン)の点眼を行い、数分で呼吸困難が出現していることから、ミケラン点眼が今回の気管支喘息重積発作を誘発したことは明らかと思われた。 ＜臨床検査値異常に対するコメント＞ 白血球上昇に関してはステロイド投与によるものと思われる。又、血小板減少についてはD I C傾向になったと思われるが改善した。G O T / G P T / L D H 上昇については、著明なアシドーシス・虚血に伴う、いわゆる虚血性肝障害と思われるが、全身状態の改善とともに改善した。貧血は徐々に進行しており、栄養低下によるものと思われる。明らかな出血はなかった。	本剤は β -ブロッカーであり、本症例のような気管支喘息を合併している場合には発作を誘発する可能性がある。ここ数年喘息発作は全くなかったにもかかわらず、本剤の投与5～10分後に気管支喘息重積発作が発現していることから、本剤との関連性は「明らかにあり」と考える。尚、本剤では気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者は投与禁忌であり、本症例は禁忌に該当するものである。
00/ 0011	女/ 90/ 2%	喘鳴/ 喘鳴/ 呼吸器、胸郭および縦隔 障害	72 日/ 回復/ 中等度/ あるかも	喘鳴（喘息様発作）、呼吸苦、会話時の息切れの出現について ①微熱が当時続いており、また正常域とは言え、白血球数の軽度増加（好中球優位）があること等より、軽度の気管支炎を発症し、喘鳴、呼吸苦、息切れが出現した。 ②点眼液にミケラン点眼液、キサラタン点眼液が使用されており、処方していた眼科医師よりの速やかな連絡があり中止したところ、翌日より症状が軽快し、全身状態が良好となった。 以上のように、2通りの考慮をしている、あるいは、①+②も考慮している。どちらとも判断できない。 ＜臨検値異常に対するコメント＞ L D H の高値について、特に調査検討はしていない。特にコメントはない。	喘鳴、呼吸苦は喘息発作の症状の一つであり、互いに関連した副作用と考えられる。喘鳴、呼吸苦のイベントは本剤投与中に2回発現している。1回目(6月16日)の発現時には本剤を継続していたが、アミノフィリン等の処置により回復している。しかし、2回目(6月24日)には本剤中止後に回復している。 本症例は高齢の患者であり、また軽度の気管支炎を発症しているようであるので、これらが要因となって副作用が発現した可能性が考えられるが、本剤では喘鳴、呼吸苦、喘息発作は既知の副作用であるので、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
93/ 0043	女/ 55/ 1% 2%	意識消失/ 意識消失/ 神経系障害	314 日/ 軽快/ 重篤/ 明らか	今回の発作は、気道過敏性が日数を経過するに従い、強くなったところに何らかのきっかけがあつて起こったものと思われ、長期間使用する薬であるだけに経過中の観察が不可欠であると思われる。 薬との因果関係は、あると思われるが、機序については不明。	β -ブロッカーの点眼液である本剤では薬理作用からみても、上記症状を誘発する可能性は十分考えられるが、経口の β -ブロッカー剤も併用されていたことから、 β -ブロッカー全体として考えると関連性は「多分あり」と考える。しかし、本症例では経口の β -ブロッカー剤も併用されていたことや、かなり以前から、呼吸困難、咳嗽、喘鳴を訴えていたにもかかわらず、適切な処置がなされていなかったことにより、重篤な喘息発作をまねいたのではないかと考える。
99/ 0017	女/ 69/ 1%	物忘れ/ 記憶障害/ 神経系障害	後遺症/ 重篤/ 多分あり	本症例は既往歴にうつ病があつた（本人は当院には未申告）。症状が出た頃より、当院には受診していない（体調不良の為）。内科へかかっていたが、症状改善せず、むしろ悪化したので、他院へ紹介され入院となる。その後、 β -blocker の神経症状の副作用である可能性ありとしてミケラン点眼液を中止したところ、徐々に改善し、症状は残るものの軽快し、退院した。 上記の事より、ミケラン投与と本症例の症状とは関係があるのではと考える。	動悸、脱力感、めまいは本剤では既知の副作用であり、本剤の中止で速やかに回復していることから本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。歩行障害については、脱力感が強く現れた為の症状と考えることも出来、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。うつ症状↑については、本患者はうつ病の既往歴があり自然の経過である可能性もあるが、本剤の中止により速やかに症状が軽快していることから、本剤がうつ症状の悪化に影響を及ぼした可能性が考えられ、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。物忘れ、計算力低下は精神神経系障害の一連の症状である可能性もあるが、本剤では初めての報告であり、本剤との関連性は「不明」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
99/ 0017	女/ 69/ 1%	計算力低下/ 計算力障害/ 神経系障害	後遺症/ 重篤/ 多分あり	本症例は既往歴にうつ病があった（本人は当院には未申告）。症状が出た頃より、当院には受診していない（体調不良の為）。内科へかかっていたが、症状改善せず、むしろ悪化したので、他院へ紹介され入院となる。その後、 β -blocker の神経症状の副作用である可能性ありとしてミケラン点眼液を中止したところ、徐々に改善し、症状は残るものの軽快し、退院した。 上記の事より、ミケラン投与と本症例の症状とは関係があるのではと考える。	動悸、脱力感、めまいは本剤では既知の副作用であり、本剤の中止で速やかに回復していることから本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。歩行障害については、脱力感が強く現れた為の症状と考えることも出来、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。うつ症状↑については、本患者はうつ病の既往歴があり自然の経過である可能性もあるが、本剤の中止により速やかに症状が軽快していることから、本剤がうつ症状の悪化に影響を及ぼした可能性が考えられ、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。物忘れ、計算力低下は精神神経系障害の一連の症状である可能性もあるが、本剤では初めての報告であり、本剤との関連性は「不明」と考える。
99/ 0017	女/ 69/ 1%	めまい/ 浮動性めまい/ 神経系障害	後遺症/ 重篤/ 多分あり	本症例は既往歴にうつ病があった（本人は当院には未申告）。症状が出た頃より、当院には受診していない（体調不良の為）。内科へかかっていたが、症状改善せず、むしろ悪化したので、他院へ紹介され入院となる。その後、 β -blocker の神経症状の副作用である可能性ありとしてミケラン点眼液を中止したところ、徐々に改善し、症状は残るものの軽快し、退院した。 上記の事より、ミケラン投与と本症例の症状とは関係があるのではと考える。	動悸、脱力感、めまいは本剤では既知の副作用であり、本剤の中止で速やかに回復していることから本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。歩行障害については、脱力感が強く現れた為の症状と考えることも出来、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。うつ症状↑については、本患者はうつ病の既往歴があり自然の経過である可能性もあるが、本剤の中止により速やかに症状が軽快していることから、本剤がうつ症状の悪化に影響を及ぼした可能性が考えられ、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。物忘れ、計算力低下は精神神経系障害の一連の症状である可能性もあるが、本剤では初めての報告であり、本剤との関連性は「不明」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
04/ 0001	男/ 68/ 2%	意識消失発作/ 意識消失/ 神経系障害	回復/ 重篤 [入院(延 長)] / 多分あり	1：ミケラン点眼液 2%投与開始後より、意識消失発作出現。 2：ミケラン点眼液 2%投与前に健診等の受診歴がなく、心疾患の有無の確認を点眼開始時に確認できず。 3：ミケラン点眼液 2%投与中止。心臓ペースングにより症状改善。 以上の点から、潜在化していた心疾患がミケラン点眼液 2%投与により、顕在化した可能性が考えられる。	経過より、本剤との関連性は高いと考える。
99/ 0017	女/ 69/ 1%	歩行障害/ 歩行異常/ 全身障害および投与局 所様態	後遺症/ 重篤/ 多分あり	本症例は既往歴にうつ病があった（本人は当院には未申告）。症状が出た頃より、当院には受診していない（体調不良の為）。内科へかかっていたが、症状改善せず、むしろ悪化したので、他院へ紹介され入院となる。その後、 β -blocker の神経症状の副作用である可能性ありとしてミケラン点眼液を中止したところ、徐々に改善し、症状は残るものの軽快し、退院した。 上記の事より、ミケラン投与と本症例の症状とは関係があるのではと考える。	動悸、脱力感、めまいは本剤では既知の副作用であり、本剤の中止で速やかに回復していることから本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。歩行障害については、脱力感が強く現れた為の症状と考えることも出来、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。うつ症状↑については、本患者はうつ病の既往歴があり自然の経過である可能性もあるが、本剤の中止により速やかに症状が軽快していることから、本剤がうつ症状の悪化に影響を及ぼした可能性が考えられ、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。物忘れ、計算力低下は精神神経系障害の一連の症状である可能性もあるが、本剤では初めての報告であり、本剤との関連性は「不明」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
99/ 0017	女/ 69/ 1%	脱力感/ 無力症/ 全身障害および投与局 所様態	後遺症/ 重篤/ 多分あり	本症例は既往歴にうつ病があった（本人は当院には未申告）。症状が出た頃より、当院には受診していない（体調不良の為）。内科へかかっていたが、症状改善せず、むしろ悪化したので、他院へ紹介され入院となる。その後、 β -blocker の神経症状の副作用である可能性ありとしてミケラン点眼液を中止したところ、徐々に改善し、症状は残るものの軽快し、退院した。 上記の事より、ミケラン投与と本症例の症状とは関係があるのではと考える。	動悸、脱力感、めまいは本剤では既知の副作用であり、本剤の中止で速やかに回復していることから本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。歩行障害については、脱力感が強く現れた為の症状と考えることも出来、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。うつ症状↑については、本患者はうつ病の既往歴があり自然の経過である可能性もあるが、本剤の中止により速やかに症状が軽快していることから、本剤がうつ症状の悪化に影響を及ぼした可能性が考えられ、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。物忘れ、計算力低下は精神神経系障害の一連の症状である可能性もあるが、本剤では初めての報告であり、本剤との関連性は「不明」と考える。
98/ 0014	男/ 74/ 2%	血圧低下/ 血圧低下/ 臨床検査	2 日/ 回復/ 中等度/ 明らか	患者の申告によると、喘息ではないが気管支疾患で通院していて、アレギサル 2 錠（分 2）、テオドール 2 錠（分 2）の内服をしていた。眼圧下降の必要性は確実にあったためミケラン点眼（2%）を処方した。 副作用として血圧低下、徐脈などがあり得ることは処方時に説明をした。 高血圧については、他院にてコニール（4 mg）1 錠アサ 1 回の処方を受けていて、平素の血圧は 160～140/100～90mmHg、脈拍 70/分以上と本人の申告である。 ミケラン点眼の使用開始とともに、だるい気分が発現し、血圧が 100/70mmHg（自己測定）程度、脈拍 62/分（自己測定）というデータも得られたため、ミケラン点眼との因果関係は明らかであると思われる。 β ブロッカーというミケランの性質からも、この副作用の発現は説明可能と言える。 点眼中止とともに症状は軽快したため、更に処置を施すことは無かったが、患者が使用を続け、血圧低下状態から二次的合併症を呈すことも有り得たため、重篤な副作用と考える。	本剤の使用上の注意の相互作用にカルシウム拮抗剤：[相互に作用を増強するおそれがある。]と記載し併用注意を喚起している。本剤は β -ブロッカーであるため単独で徐脈、血圧低下が生じる可能性もありうるが、本剤とコニール（副作用に徐脈、血圧低下発現の記載あり）との併用により相互に作用が増強され、副作用発現に至った可能性も否定出来ない。本剤投与後に発現し、中止により回復していることから関連性は「多分あり」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
95/ 0024	男/ 81/ 2%	血圧低下/ 血圧低下/ 臨床検査	回復/ 中等度/ 多分あり	ミケラン点眼液は本年4月頃より処方されていたが、その使用は不定期で、その使用量は1日2滴×2程度であったと思われる。 本年7月入院（糖尿病にて入院）後は、ミケラン点眼液を常用量より多く使用していたと思われ（1日4滴×2位か）、それが消化管へ流入し過量の投与となってしまった可能性が大きい。 本剤の投与中止によりすみやかに症状は消失し、再出現もないことから、本剤が今回の副作用（洞機能不全＋低血圧）との関連性が推測される。 8月23日現在も入院中であるが、症状の再出現はない。	患者は81歳と高齢であり、一般的には多少洞機能も低下していたものと考えられ、このような場合β-blockerが洞機能不全を引き起こす可能性があることは十分予測出来ることである。本症例での本剤の投与量は点眼薬の為、正確には判らないが、発現の1週間程前から増加していたようであり、担当医も述べているように過量投与となっていた可能性がある。本剤の中止後、回復し再発していないという状況を含めて考えると、本剤との関連性は「多分あり」と考える。
02/ 0006	男/ 76歳/ 2%	角膜びらん/ 角膜びらん/ 傷害、中毒および処置合併症	540日/ 軽快/ 障害/ あるかも	2000年9月26日に2%ミケラン点眼液処方後、特に重篤な副作用は認めなかったが、2002年3月15にキサラタン点眼処方後に同日より患者の眼症状が急変して、上記の角膜障害を認めた。さらに、併診した他院眼科telにて、眼圧下降薬（特にキサラタン）による薬剤性角膜上皮障害との見解を出しており、2%ミケラン点眼液とキサラタンとの併用により角膜障害が発生した可能性も考慮される。	本剤で角膜障害は既知の副作用であり、本剤の関与を完全には除外出来ないが、本剤投与1年半の間、副作用を認めておらず、キサラタン処方したその日から眼症状が急変したとのことであり、キサラタンが原因であった可能性が高く、本剤との関連性は「不明」と考える。
95/ 0028	女/ 57歳/ 2%	出血（血尿又は子宮出血）/ 出血/ 血管障害	回復/ 軽微/ あるかも	患者の性格（訴えが多い。不満が多い）もあり、採血（C P K測定）もしていないため、ミケランとの因果関係は確定できない。経験的にも足の痛みを訴える人は未知であったので、本人の不定愁訴と思いき流していた。又、その他の薬剤だけでは眼圧のコントロールが難しいのでβブロッカーは必要と考えて、副作用出現後も様子をみながら続ける様にと指示し処方を継続中。	出血に関しては報告医師が「血尿又は子宮出血」としていることから、性器付近のものであろうが、詳細は全くわからない。本剤との関連性に関しては本剤投与以前から異常出血が認められていたことから、「不明」と考える。足（ふくらはぎ）の痛みについては、やはりこれも本剤投与以前から認められているが、内服のカルテオロール製剤ではこむらがえりが既知であり、これと同種のものである可能性もあるため、完全に関与を除外することは出来ず、関連性は「あるかも知れない」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
99/ 0017	女/ 69/ 1%	うつ症状↑/ 抑うつ症状/ 精神障害	後遺症/ 重篤/ 多分あり	本症例は既往歴にうつ病があった（本人は当院には未申告）。症状が出た頃より、当院には受診していない（体調不良の為）。内科へかかっていたが、症状改善せず、むしろ悪化したので、他院へ紹介され入院となる。その後、 β -blocker の神経症状の副作用である可能性ありとしてミケラン点眼液を中止したところ、徐々に改善し、症状は残るものの軽快し、退院した。 上記の事より、ミケラン投与と本症例の症状とは関係があるのではと考える。	動悸、脱力感、めまいは本剤では既知の副作用であり、本剤の中止で速やかに回復していることから本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。歩行障害については、脱力感が強く現れた為の症状と考えることも出来、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。うつ症状↑については、本患者はうつ病の既往歴があり自然の経過である可能性もあるが、本剤の中止により速やかに症状が軽快していることから、本剤がうつ症状の悪化に影響を及ぼした可能性が考えられ、本剤との関連性は「あるかも知れない」と考える。物忘れ、計算力低下は精神神経系障害の一連の症状である可能性もあるが、本剤では初めての報告であり、本剤との関連性は「不明」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
99/ 0009	男/ 6/ 2%	低血糖/ 低血糖症/ 代謝および栄養障害	900 日/ 回復/ 重篤/ 多分あり	①患児は、先天性白内障に続発した緑内障で、ミケラン点眼を行っていたが、糖尿病や先天性代謝異常、高インスリン血症を認めなかった。また、この年齢で、低血糖を起こしうるケトン性低血糖は、血中のアシドーシス、尿ケトン体のいずれも軽微であったことから否定された。 ②患児の低血糖時に、徐脈、高血圧を一過性に認めた。一般的に低血糖時はインスリン拮抗ホルモンであるカテコラミン、コルチゾール、ACTHの作用により頻脈を呈するが、β-ブロッカーによりひきおこされた低血糖の場合は、β-ブロック作用により徐脈になると言われている。また、β-ブロッカー内服例での低血糖の際に、高血圧を認める事実も報告されている。 ③前日にセフゾン内服、またプロスタグランジン点眼が併用されているが、いずれも、低血糖をひき起こすことは臨床的に考え難い。 ④β-ブロッカー点眼による全身症状として、徐脈は多くの報告があるが、低血糖例も糖尿病患者のみではあるが報告されている。 以上のことから、今回患児に生じた低血糖性昏睡は、ミケラン点眼により生じた可能性があるものと判断した。	①低血糖性昏睡、低血糖に関しては糖尿病併発例ではあるが、外国から各1例ずつの報告がある。また、剤型の違う本剤と同一成分を有する経口製剤では小児において低血糖症例の報告があり、摂食状態が十分でない患児に報告されている例が多い。状況が本例と似ていることから、投与経路が異なっているものの本剤でも起こりうる事象であると考え。従って、本剤との関連性は「多分あり」と考える。 ②徐脈に関しては既知の副作用であり、関連性は「多分あり」と考える。 ③高血圧は 151/85mmHg 程度の一過性のもので軽微である。本症例は、本剤の投与中止とグルコース投与で回復しており、本剤を再投与後も再発したとの記載はない。従って、低血糖による反応性そのものの可能性もあるが、投薬中に生じた事象のため関連性は否定できず、「あるかも知れない」と判断する。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	発現までの日数 転帰/ Dr 重篤度/ Dr 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
97/ 0051	男/ 24/ 2%	接触皮膚炎/ 接触性皮膚炎/ 皮膚および皮下組織障害	軽快/ 重篤/ あるかも	94 年 4 月の眼囲そう痒感に対して、ステロイド剤点眼したところ、眼圧上昇→緑内障を発症した。この治療に用いた点眼薬、あるいはその後の眼囲そう痒感に対する点眼薬にて、接触皮膚炎をおこしたと思われる。これまで使用した点眼が多岐にわたり、点眼薬の変更と臨床症状の変化がはっきりと認められないので、増悪する点眼薬を固定することは難しいが、主剤以外に基剤(例えば防腐剤など)に原因があるとも考えられる。現在までのところ、パッチテストにて得られた所見は、背部皮膚で施行したヒアレイン(+?)のみであるが、実際に点眼している眼囲とは条件が違うため、ストリップパッチテストなど施行する予定である。また、点眼薬以外にも接触皮膚炎の原因となる Contactant について検索中である。 (平成 10 年 1 月 16 日のコメント)	発現時期、経過および担当医の意見から見て、副作用としては接触皮膚炎の増悪と考えた方が妥当と思われる。又、緑内障の治療の為に副作用に眼瞼炎等の記載のある数種の薬剤が使用されており、パッチテストにて本剤初め多数の薬剤に陽性反応が出ている。しかも症状が増悪した時期、及び、薬剤終了日が不明のため原因薬剤の特定は困難であると思われる。

(2) 外国

外国で市販後（一番早い発売はドイツの 1984 年 4 月 1 日）から 2004 年 3 月 31 日までの期間に大塚製薬が情報入手した因果関係が否定できない重篤な有害事象は、24 例 30 件であった（表 2.7.4-57）。

呼吸虚脱（不全）の 1 例（年度 97 整理番号 0030）の転帰は死亡であったが、もともと喘息様気管支炎を合併している患者であった。アナフィラキシーショックの 1 例（年度 98 整理番号 0027）は術直後に死亡したが、カルテオロール塩酸塩点眼液との関連性は否定的であった。突然死の 1 例（年度 02 整理番号 0011）は、もともと慢性閉塞性肺疾患、喘息性気管支炎等を有しており、投与禁忌の患者であった。詳細を表 2.7.4-58 に示した。

表 2.7.4- 57 外国の因果関係が否定できない重篤な有害事象

有害事象の種類	現行製剤 1%	現行製剤 2%	濃度不明例
	発現症例数 11	発現症例数 11	発現症例数 2
	有害事象件数 13	有害事象件数 13	有害事象件数 4
	発現件数	発現件数	発現件数
心臓障害	8	2	1
徐脈	3		1
失神	1		
心筋梗塞	1		
心不全	1		
心房細動	1		
洞性徐脈	1		
完全房室ブロック		1	
第二度房室ブロック		1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4	
気管支痙攣		1	
呼吸困難		1	
呼吸停止		1	
呼吸不全		1	
神経系障害	3	1	
筋痙直	1		
脳血管障害	1		
無嗅覚	1		
低血糖昏睡		1	
筋骨格系および結合組織障害	1	1	
筋力低下	1		
ループス様症候群		1	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1		
偽リンパ腫	1		
全身障害および投与局所様態		2	1
倦怠感		1	
突然死		1	
発熱			1
血管障害		1	
低血圧		1	

(つづき)

有害事象の種類	現行製剤 1%		現行製剤 2%		濃度不明例	
	発現症例数	11	発現症例数	11	発現症例数	2
	有害事象件数	13	有害事象件数	13	有害事象件数	4
	発現件数		発現件数		発現件数	
皮膚および皮下組織障害			1		2	
紅斑			1			
全身性そう痒症					1	
斑状丘疹状皮疹					1	
免疫系障害			1			
アナフィラキシーショック			1			

表 2.7.4- 58 外国の因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細

(薬剤との因果関係が否定されたものを除く)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢 (歳) / 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	転帰/ Dr 重篤度/ 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
99/ 0001	女/ 80/ 2%	完全房室ブロック/ 完全房室ブロック/ 心臓障害	回復/ 未記載/ あるかも	担当医は当有害事象と薬剤との関連性は「あるかも知れない(Suspected)」と判断している。	有害事象の発現状況や処置等が不明であるので、関連性について判断できない。
03/ 0007	男/ 73/ 1%	失神/ 失神/ 心臓障害	不明/ 未記載/ 未記載	Naranjo ADR probability scale では、徐脈と β 遮断点眼剤投与との因果関係は否定されなかった。洞房結節機能障害のエビデンスは認められず。	
03/ 0001	女/ 80/ 不明	徐脈/ 徐脈/ 心臓障害	不明/ 未記載/ あるかも	因果関係：疑われる	本症例は本剤継続中に著しい徐脈で病院に搬送され、徐脈性心房粗動によることが明らかにされた。心房粗動が以前からあり、それが今回著しく徐脈化したという可能性もないわけではないが、今まで心房粗動は気付かれなかったとのことであるから、多分、徐脈性心房粗動として発生したものであろう。心房粗動としては初めての報告であるが、これまで心電図的にはこれに近い不整脈はいくつか報告されており、かつ、徐脈性ということが本剤とは非常に関係の深い現象でもあるので、因果関係は「あるかも知れない」と考える。
92/ 0002	男/ 82/ 1%	症候性徐脈/ 徐脈/ 心臓障害	回復/ 未記載/ 未記載		本症例は心疾患を有する緑内障に本剤を使用して症候性徐脈が認められた症例である。副作用の発現・消失と本剤の投与期間との関係および β -ブロッカーの薬理作用からみて本剤との関連性は高いと思われる。しかし、本症例は既往歴から明らかなようにもともと心疾患を有しており、点眼薬ではあっても β -ブロッカーの使用については注意すべき症例であったのではないかと考える。
93/ 0015	男/ 77/ 1%	徐脈/ 徐脈/ 心臓障害	回復/ 重篤/ 未記載	この副作用は、前治療時(Timol 0.25%と Metipranolol)には報告されなかった。	

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	転帰/ Dr 重篤度/ 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
92/ 0022	男/ 85/ 1%	症候性徐脈/ 徐脈/ 心臓障害	回復/ 未記載/ 未記載	患者は脈拍低下の病歴はないが、長期間の心疾患の病歴を有していた。患者の通常脈拍ははっきりとは解らないが、幾分低めの傾向があった。 入院期間中のジゴキシンの投与量は知らない(実際に入院期間中の患者を診たわけではない)。	本剤投与 7 日後にもうろう状態、皮膚の冷湿、症候性徐脈が認められたことから、本剤との関連性はあるかも知れないと考える。
94/ 0037	女/ 87/ 1%	心筋梗塞/ 心筋梗塞/ 心臓障害	回復/ 未記載/ 多分なし	患者の緑内障の治療薬を β -ブロッカー以外の点眼薬にしようと考えていた。 この副作用が Ocupress に関係があるとは思わなかった。	本症例は米国の [REDACTED] から連絡のあった症例で、報告医自身は「did not feel that the event was related Ocupress」とのことで、弊社も関連性は「多分なし」と考える。
95/ 0012	男/ 71/ 1%	心不全/ 心不全/ 心臓障害	回復/ 重度/ 明らか		本剤の投与開始 24 時間後に上記症状が発現しているという事実、及び β -ブロッカー剤である本剤の薬理作用からみて、本剤が関与している可能性は「多分あり」と考える。
04/ 0003	男/ 67/ 1%	心房細動/ 心房細動/ 心臓障害	回復/ 未記載/ 未記載		本剤との関連性は「不明」と考える。
03/ 0006	女/ 83/ 2%	第 2 度 AV ブロック/ 第二度房室ブロック/ 心臓障害	不明/ 未記載/ 未記載	局所投与による β 遮断薬の全身吸収により、 β 遮断薬の経口あるいは静脈内投与と同様の心血管系副作用を生じることがある。高齢患者(特に心不全のある患者)は、ハイ・リスク・グループである。しかしながら、心血管系副作用は、健常若年者においても報告されている。 Rubin らは、第 3 度 AV ブロックの患者の 5% が β 遮断薬点眼液を使用したことを認めた。これら患者の平均年齢は 72 歳であった。これらの患者の 60% は、点眼薬の中止後、心ブロックは消失したが、最大 40% の患者は人工ペースメーカーを要した。これら患者に使用薬剤を質問しても、一人として点眼液を投薬として認識していなかった。このような患者集団においては、医師は、患者が局所薬物を使用しているかどうかを慎重に確認する必要がある。	経過より、本剤との関連性が疑われる。
03/ 0007	男/ 73/ 1%	洞性徐脈/ 洞性徐脈/ 心臓障害	不明/ 未記載/ 未記載	Naranjo ADR probability scale では、徐脈と β 遮断点眼剤投与との因果関係は否定されなかった。洞房結節機能障害のエビデンスは認められず。	

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	転帰/ Dr 重篤度/ 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
98/ 0025	女/ 50/ 1%	痙直/ 筋痙直/ 神経系障害	軽快/ 未記載/ 多分あり	下肢の筋肉生検では type II の筋線維の萎縮と筋線維の脂質のわずかな増加が認められたが、特別な障害ではなかった。これは病因論的にはおそらく炎症、変質または薬剤で惹起されたのであろう。 神経科医の評価から、この副作用はカルテオロールの投与と関連あるものと思われる。 因果関係：痙直，筋脱力ー多分あり	本剤の様な内因性交感神経刺激作用を持つ β -遮断剤ではC P K上昇を伴う筋症状は比較的良く知られている。カルテオロールとしては内服剤で過去に7例，点眼剤として1例(外国症例，多分ありと評価)が報告されている。また，筋脱力も一連の症状と考えられる。本症例ではC P Kに関する情報はないが，本剤投与後に発現して，投与期間中継続し，中止により軽快したとの経過からみて関連性は「多分あり」と考える。
93/ 0016	女/ 60/ 2%	低血糖性昏睡/ 低血糖昏睡/ 神経系障害	回復/ 重篤/ 未記載		
94/ 0044	男/ 86/ 1%	脳血管障害/ 脳血管障害/ 神経系障害	後遺症/ 中等度/ 未記載		本症例は塩酸カルテオロール点眼液の導出先である米国の [REDACTED] から連絡のあった症例で，FDAに15日報告されており，且つ，「未知・障害例」であることから15日対応として報告致します。本症例は情報不足の為，評価は出来ないものとする。
95/ 0011	男/ 48/ 1%	無嗅覚/ 無嗅覚/ 神経系障害	不明/ 中等度/ 多分なし		本症例は鼻ポリープを合併しており，この疾患自体が上記症状を誘発しうることから，無嗅覚，味覚異常は本剤とは無関係である可能性が十分に考えられる。本剤との関連性は「不明」と考える。
02/ 0004	男/ 63/ 2%	気管支痙攣発作/ 気管支痙攣/ 呼吸器，胸郭および縦隔障害	回復/ 未記載/ 多分あり		

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	転帰/ Dr 重篤度/ 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
01/ 0005	男/ 68/ 2%	呼吸困難/ 呼吸困難/ 呼吸器, 胸郭および縦隔 障害/	回復/ 未記載/ 未記載		本症例は本剤を初回投与 30 分後に呼吸困難, 意識喪失, 呼吸停止を起こしているため、これらの症状は一連のものと考えられる。 本剤の使用上の注意には呼吸困難が記載されており、呼吸停止に本剤が関与した可能性が考えられる。 患者の病歴等の背景、副作用発現前後の状況の詳細な情報が十分でなく、関連性を明確にすることが困難でもあるため、本剤と呼吸停止との関連性は「あるかも知れない」と考える。
01/ 0005	男/ 68/ 2%	呼吸停止（アレルギー／ 不安の混合）/ 呼吸停止/ 呼吸器, 胸郭および縦隔 障害	回復/ 未記載/ 未記載		本症例は本剤を初回投与 30 分後に呼吸困難, 意識喪失, 呼吸停止を起こしているため、これらの症状は一連のものと考えられる。 本剤の使用上の注意には呼吸困難が記載されており、呼吸停止に本剤が関与した可能性が考えられる。 患者の病歴等の背景、副作用発現前後の状況の詳細な情報が十分でなく、関連性を明確にすることが困難でもあるため、本剤と呼吸停止との関連性は「あるかも知れない」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	転帰/ Dr 重篤度/ 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
97/ 0030	女/ 73/ 2%	呼吸虚脱（不全）/ 呼吸不全/ 呼吸器、胸郭および縦隔 障害	死亡/ 未記載/ 未記載	ベルギー当局はこの症例の因果関係について”多分あり” と判定している。	本情報は、最初にベルギー政府が入手し、それが塩酸 カルテオロール 2%点眼液のベルギーでの販売会社で ある ████████ 社に連絡され、さらに ████████ 社から弊社に連絡されたものである。現時点 で弊社が入手している情報は前述のごとく、点眼日時、 呼吸虚脱(不全)となつてからの経過またそれと死亡と の関連、併用薬等に関しては不明であり、十分な評価 は出来ないものとする。しかし、本症例は喘息様気 管支炎を合併していたとのことである。一方、本症例 に点眼された塩酸カルテオロール 2%点眼液の成分で ある塩酸カルテオロールは β -ブロッカーであり、そ の薬理作用から喘息様気管支炎のような閉塞性肺疾患 を合併する症例に使用された場合、それらを増悪する おそれがある。従つて、このようなことから塩酸カル テオロール 2%点眼液が、本症例の呼吸虚脱(不全)の一 因になったことも推察出来る。ただし、これらに関し ても現時点では憶測の域を越えるものではない。従つ て、呼吸虚脱(不全)と本剤との因果関係は、現時点では 情報不足のため、「不明」と判断する。
93/ 0017	男/ 不明/ 2%	倦怠感/ 倦怠感/ 全身障害および投与局 所様態	回復/ 重篤/ 未記載		
02/ 0011	女/ 74/ 2%	突然死/ 突然死/ 全身障害および投与局 所様態	死亡/ 死亡/ 多分あり		本症例は慢性閉塞性肺疾患、喘息性気管支炎、肺性心 疾患等を有する緑内障患者に本剤を投与しており、本 剤では使用禁忌の患者である。また、突然死は本剤で は今回が初めての報告である。 本症例では副作用発現前の患者の状態、併用薬の使用 状況等が不明であり、本剤以外の要因を完全に除外す ることも出来ないが、本剤初回投与直後に症状が発現 していることから、本剤と突然死との関連性は「ある かも知れない」と考える。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	転帰/ Dr 重篤度/ 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
04/ 0006	女/ 86/ 不明	発熱/ 発熱/ 全身障害および投与局 所様態	回復/ 未記載/ 未記載		本剤との関連性は「不明」と考える。
95/ 0016	女/ 65/ 2%	紅斑/ 紅斑/ 皮膚および皮下組織障 害	回復/ 重篤/ 不明	内科医によれば、塩酸カルテオロールは、生理学的アドレナリン作用遮断によりアレルギー反応を劇的に増強させた可能性があるとのことである。	この症例は、もたらされた情報に見られる限りでは何らかの食事アレルギーと考えて十分理解出来る。何故この時期のみ食事アレルギーが発生したかは明らかではないが、このようなことは臨床上しばしば見られることでもある。担当医師の意見にあるように塩酸カルテオロールがアレルギー反応を増強した可能性も考えうるが推測の域をでないもので、上述のアレルギー発生そのものの原因も必ずしも明らかではないので、薬剤と今回との間の関係の可能性を明確に系統付けて考えるにはなお十分ではない。勿論薬剤とは無関係に発生した可能性もありうる。それゆえ総括すれば塩酸カルテオロールと今回の現象との関係はなお「不明」である。
04/ 0006	女/ 86/ 不明	全身性そう痒症/ 全身性そう痒症/ 皮膚および皮下組織障 害	回復/ 未記載/ 未記載		本剤との関連性は「不明」と考える。
04/ 0006	女/ 86/ 不明	斑状丘疹状皮疹/ 斑状丘疹状皮疹/ 皮膚および皮下組織障 害	回復/ 未記載/ 未記載		本剤との関連性は「不明」と考える。
94/ 0018	女/ 58/ 2%	薬剤性全身性エリテマトーデス/ ループス様症候群/ 筋骨格系および結合組織障害	不明/ 未記載/ 未記載	<CHAUVIN 社の評価> 因果関係：多分あり 重篤度又は重症度：不明	本症例は、 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX 社によりスイス薬剤監視センターに報告されており、本剤では未知の副作用で重篤（グレード3）であることから15日報告に該当する症例と考え、報告致します。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	転帰/ Dr 重篤度/ 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
98/ 0025	女/ 50/ 1%	筋脱力/ 筋力低下/ 筋骨格系および結合組織障害	軽快/ 未記載/ 多分あり	下肢の筋肉生検では type II の筋線維の萎縮と筋線維の脂質のわずかな増加が認められたが、特別な障害ではなかった。これは病因論的にはおそらく炎症、変質または薬剤で惹起されたのであろう。神経科医の評価から、この副作用はカルテオロールの投与と関連あるものと思われる。	本剤の様な内因性交感神経刺激作用を持つ β -遮断剤ではC P K上昇を伴う筋症状は比較的良く知られている。カルテオロールとしては内服剤で過去に7例、点眼剤として1例(外国症例、多分ありと評価)が報告されている。また、筋脱力も一連の症状と考えられる。本症例ではC P Kに関する情報はないが、本剤投与後に発現して、投与期間中継続し、中止により軽快したとの経過からみて関連性は「多分あり」と考える。
04/ 0004	男/ 70/ 1%	偽リンパ腫/ 偽リンパ腫/ 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	軽快/ 未記載/ あるかも	皮膚 T 細胞(T clone)を認めず、また治療反応性が非常に良好のため、薬物(Carteol)関与の可能性が示唆された。薬剤関連の偽リンパ腫の可能性がある。	情報不足で評価できない。
95/ 0016	女/ 65/ 2%	低血圧/ 低血圧/ 血管障害	回復/ 重篤/ 不明	内科医によれば、塩酸カルテオロールは、生理学的アドレナリン作用遮断によりアレルギー反応を劇的に増強させた可能性があるとのことである。	この症例は、もたらされた情報に見られる限りでは何らかの食事アレルギーと考えて十分理解出来る。何故この時期のみ食事アレルギーが発生したかは明らかではないが、このようなことは臨床上しばしば見られることでもある。担当医師の意見にあるように塩酸カルテオロールがアレルギー反応を増強した可能性も考えうるが推測の域をでないもので、上述のアレルギー発生そのものの原因も必ずしも明らかではないので、薬剤と今回との間の関係の可能性を明確に系統付けて考えるにはなお十分ではない。勿論薬剤とは無関係に発生した可能性もありうる。それゆえ総括すれば塩酸カルテオロールと今回の現象との関係はなお「不明」である。

(つづき)

年度/ 整理番号	性別/ 年齢（歳）/ 製剤	副作用原文/ PT/ SOC	転帰/ Dr 重篤度/ 因果関係	医師コメント	依頼者コメント
98/ 0027	男/ 51/ 2%	アナフィラキシー・ショ ック/ アナフィラキシーショ ック/ 免疫系障害	死亡/ 未記載/ 未記載	担当医は当有害事象と薬剤との関連性については記載していない。	アナフィラキシーショックが発生した時間的経過より、直前に使用された TISSUCOLLE（医学用糊）により誘発された可能性が最も強いと考えられる。また、麻酔剤にもアナフィラキシーショックを誘発することが知られている。術前のミケラン液の点眼に関する情報は不明であるが、アナフィラキシー発生前の処置および時間的経過より、本剤がアナフィラキシーショックを誘発した可能性は無いと考える。血行動態が安定した後、患者は集中治療室で管理されたが3日後に死亡した。ミケラン点眼液と死亡との関連性は無いと考える。