

ミケルナ配合点眼液 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

ミケルナ配合点眼液

第1部（モジュール1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 開発の根拠	3
1.5.1.1 緑内障の病態と現状	3
1.5.1.2 緑内障の薬物治療	4
1.5.1.3 多剤併用療法における配合点眼液の位置付け	5
1.5.1.4 OPC-1085EL 点眼液を開発するに至った経緯	6
1.5.2 開発の経緯	7
1.5.2.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯	8
1.5.2.2 臨床試験の開発の経緯	9
1.5.3 OPC-1085EL 点眼液の特徴, 有用性及び治療上の位置付け	10
1.5.3.1 利便性を向上し, アドヒアランスの改善に貢献できる	10
1.5.3.2 配合点眼液として適切な製剤設計	11
1.5.3.3 単剤と比べて優れ, 併用療法と同程度の眼圧下降作用	11
1.5.3.4 配合点眼液として忍容できる安全性プロファイル	12
1.5.3.5 リスク	12
1.5.3.6 結論	13
参考文献	13

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 開発の根拠

OPC-1085EL 点眼液（以下、本剤）は有効成分としてカルテオロール塩酸塩 2%とラタノプロスト 0.005%を含有する緑内障及び高眼圧症治療を目的とした配合点眼液である。

カルテオロール塩酸塩は、大塚製薬株式会社（以下、大塚製薬）が合成した内因性交感神経刺激様作用を有する非選択性の β 遮断薬^{1,2}で、毛様体上皮における房水産生を抑制することで眼圧を下降させると考えられている。大塚製薬は、日本では 1984 年に「緑内障、高眼圧症」を効能・効果³として、1 日 2 回点眼剤の「ミケラン[®]点眼液 1%及び 2%」の製造承認を、2007 年には、アルギン酸を添加することでカルテオロール塩酸塩の眼圧下降作用を持続化^{4,5,6,7,8}させた 1 日 1 回点眼剤の「ミケラン[®]LA 点眼液 1%及び 2%」の製造販売承認を取得した。ミケラン[®]点眼液は 1991 年に、ミケラン[®]LA 点眼液は 2012 年に再審査を終了し、それぞれ有効性と安全性が確認されている。これら 4 剤は単剤治療又は多剤併用療法で幅広く使用されているが、眼圧下降作用に優れ、点眼回数が 1 日 1 回という利便性の良いミケラン[®]LA 点眼液 2%が最も汎用されている。

もう一方の有効成分であるラタノプロストは、ファルマシア・アップジョン株式会社（現ファイザー株式会社）により開発されたプロスタグランジン関連薬（PGF_{2 α} 誘導体）であり、「キサラタン[®]点眼液 0.005%」の販売名で 1999 年に「緑内障、高眼圧症」を効能・効果⁹として製造承認された。眼圧下降の作用機序は、プロスタノイド FP 受容体の活性化によるぶどう膜強膜からの房水流出の促進である。眼圧下降作用に優れ、忍容性が良く、1 日 1 回点眼という利便性の良さから、現在最も使用されている緑内障・高眼圧症治療薬である。2008 年に再審査を終了し、有効性と安全性が確認されている。

このように、本剤は作用機序が異なり、有効性と安全性が確認されたカルテオロール塩酸塩 2%とラタノプロスト 0.005%を有効成分とする配合点眼液である。また、本剤は、後述するように、カルテオロール塩酸塩の眼圧下降作用の持続化剤として、ミケラン[®]LA 点眼液で使用されているアルギン酸を含有し、ベンザルコニウム塩化物を保存剤として含有しない製剤設計とした。なお、本剤は室温保存可能な製剤である。

1.5.1.1 緑内障の病態と現状

緑内障は、「視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」と定義される慢性の視神経症¹⁰で、日本における失明原因の上位に位置する疾患である。緑内障の病態は進行性かつ不可逆なため、いったん発症すると視機能が回復することはなく、適切に治療を行わないと失明に至る可能性もある。視機能の障害は患者の Quality of life を大きく損なうため、視機能維持を目的として、患者は生涯治療を続ける必要がある。また、緑内障は自覚症状に乏しく病態の進行が緩やかなため、患者自身が緑内障に罹患していることに気付きにくく、しばしば医療機関への受診が遅れ、その時点で病態が著しく進行していることがある。そのため、医療現場では早期発見、早期治療が重要な課題とされている。

緑内障は、眼圧上昇を来たしうる疾患（状況）の有無及び付随する要因により、原発緑内障、続発緑内障、発達緑内障に分類される。原発緑内障は隅角の閉塞の有無により、原発開放隅角緑内障（広義）と原発閉塞隅角緑内障に分類される。更に、原発開放隅角緑内障（広義）は、眼圧が常に統計学的正常範囲に留まるかどうかで、原発開放隅角緑内障（狭義）と正常眼圧緑内障に分類される。また、眼圧など房水動態の点では原発開放隅角緑内障と共通する特徴を有しながら、視神経症の特徴的变化及び視野異常の存在を欠く病型を高眼圧症という。高眼圧症と緑内障の病態は異なるが、高眼圧症から緑内障に進展することもあるため、緑内障と同様に治療を行う場合がある。

日本緑内障学会が実施した疫学調査（多治見スタディ）によると^{11,12}、40歳以上の緑内障の有病率は5.0%、高眼圧症の有病率は0.8%であった。年齢別にみると、高齢になるほど緑内障の有病率は上昇する傾向が認められた。病型別にみると原発開放隅角緑内障（広義）の有病率は3.9%であり、全緑内障有病率の78%を占めた。また、同調査では緑内障の新規発見率が89%と、治療を受けていない緑内障患者が多数潜在していることが明らかにされた。高齢化に伴い、今後も患者数は増加すると予想されている¹³。

1.5.1.2 緑内障の薬物治療

眼圧は、毛様体上皮で産生される房水の前房内への流入量と、線維柱帯からシュレム管に抜ける経路（線維柱帯流出路、主経路）又は毛様体筋の間隙を抜けて強膜から眼外へと抜ける経路（ぶどう膜強膜流出路、副経路）を介した流出量のバランスで決定される。眼圧は、緑内障の発症及び進行において最も重要なリスクファクターであり、現在、眼圧下降治療が緑内障に対する唯一エビデンスに基づいた治療法とされている。眼圧下降は薬物治療、レーザー治療、及び手術治療によって房水産生を抑制又は房水流出を促進することで行われているが、侵襲性の少ない薬物治療が眼圧下降治療の中心となっている。

日本で上市されている緑内障・高眼圧症治療薬は、 β 遮断薬、プロスタグランジン関連薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、 α_1 遮断薬、 α_2 刺激薬、交感神経刺激薬、副交感神経刺激薬などに分類され、眼圧下降作用や副作用の面でそれぞれ特徴が異なる。これらの薬剤の中から、目標眼圧が達成できるよう、また良好なアドヒアランスが得られるよう、患者に合わせた薬剤が選択される。図 1.5.1.2-1 に緑内障の薬物治療フロー¹⁰を示す。薬物治療はまず単剤治療から開始する。 β 遮断薬又はプロスタグランジン関連薬は、優れた眼圧下降効果と良好な忍容性を持つため、通常、第一選択薬として使用される。目標眼圧に到達しない場合、目標眼圧に到達しているにもかかわらず視野障害が進行する場合、又は、副作用が忍容できない場合において、治療薬の変更が行われる。薬剤の切替えで効果が不十分な場合は、眼圧下降作用の増強を目的として、作用機序の異なる薬剤による多剤併用療法（配合点眼薬投与を含む）が行われる。

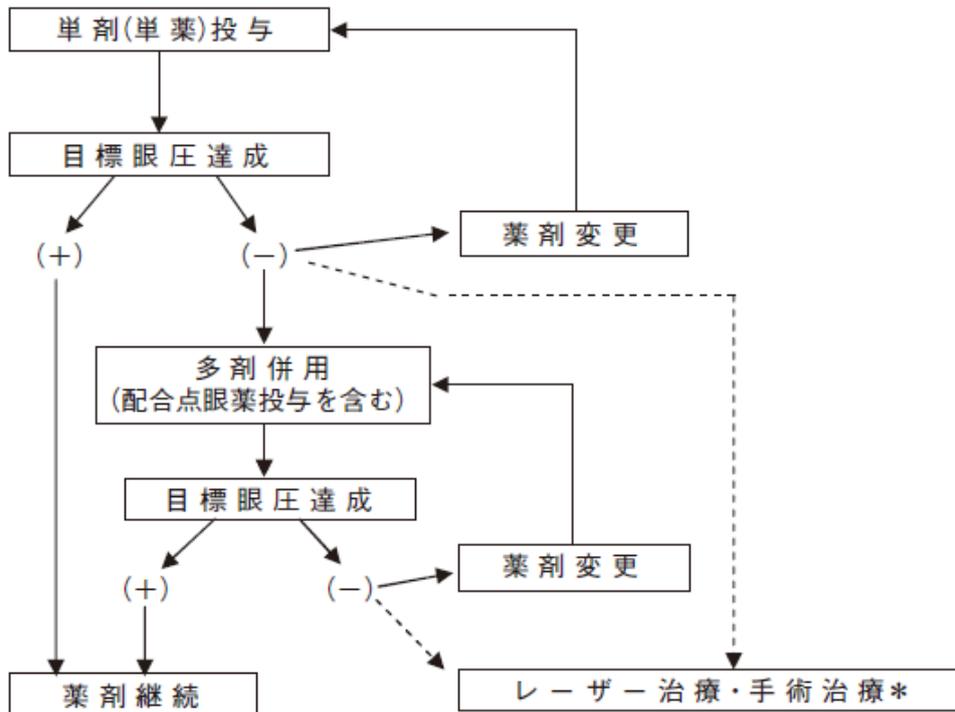


図 1.5.1.2-1 眼圧下降治療：薬物治療の導入 [原発開放隅角緑内障（広義）] ¹⁰

1.5.1.3 多剤併用療法における配合点眼液の位置付け

投与手技としての点眼は煩雑で、特に高齢者や視覚障害のある患者において、結膜嚢内に正確に点眼することは容易ではない。加えて多剤併用療法の場合、結膜嚢が一度に保持できる容量はおよそ点眼液1滴分であることから、続けて点眼すると2剤目の点眼液が1剤目の点眼液を洗い流してしまうため、一般的に点眼間隔を5分以上あけるように指導される。また、ミケラン®LA点眼液など有効成分の薬理作用を持続化させた製剤では、持続化剤の特性から、10分以上の間隔をあけて最後に点眼するよう指導される。このように、多剤併用療法では、患者は、煩雑な投与手技に加え、5～10分以上点眼間隔をあけなければならないばかりか、点眼の順番に注意を払わなければならないため、利便性が悪く、点眼アドヒアランスに影響が生じる。

実際、点眼アドヒアランスに関しては、多剤併用療法時にアドヒアランス不良例が増加すること¹⁴、2剤目の追加によって、1剤目のアドヒアランスが低下すること¹⁵など、処方複雑さに伴いアドヒアランスが低下することが報告されている。

更に、点眼液は一般的に、微生物の繁殖を防止するため、ベンザルコニウム塩化物など細胞障害性のある保存剤¹⁶を含有している。多剤併用療法は、単剤治療に比べると、総点眼回数が多く、保存剤に曝露される機会が増えるため、角結膜上皮障害があらわれることがあり、また、それによって忍容性が低下する可能性がある。

以下に、配合点眼液のメリットを列挙する。

- 配合点眼液による治療は多剤併用療法と比べると、薬剤数が減り、点眼間隔をあける必要がないため、利便性に優れる。
- 利便性が向上することで点眼忘れが減少するなどアドヒアランスが向上し、確実な眼圧コ

ントロールが得られる。

- 多剤併用療法と比べると、点眼回数が減るため、保存剤に曝露される機会を減らすことが可能となり、安全性が高く、忍容性に優れた治療法となる。

日本において、「緑内障，高眼圧症」を効能・効果とする配合点眼液は，2010年以降製造販売承認を受け，臨床現場で使用できるようになった。緑内障診療ガイドラインでは，多剤併用療法における配合点眼液の位置付け及び有用性を「多剤の併用は，副作用の増加やアドヒアランスの低下につながることもある。アドヒアランスの向上のため配合点眼液の使用も考慮すべき」と述べている。

1.5.1.4 OPC-1085EL 点眼液を開発するに至った経緯

申請時点において，日本で製造販売承認されている配合点眼液は，いずれも非選択性 β 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩を配合しており，配合点眼液を使用する際には，必然的にチモロールマレイン酸塩を投与することになる。一方，カルテオロール塩酸塩はチモロールマレイン酸塩と比べて，心循環器系³に対する影響，呼吸機能¹⁷に及ぼす影響，眼刺激作用¹⁸や血中脂質¹⁹に対する影響が小さいことが知られている。大塚製薬は，眼科医が配合点眼液を処方するにあたり，チモロールマレイン酸塩を配合した配合点眼液しか選択できないという現状を鑑みると，チモロールマレイン酸塩と比べ安全性プロファイルに優れたカルテオロール塩酸塩を含有する配合点眼液は，患者の利便性向上のみならず，より安全性の高い治療法として，医療現場に貢献できると考えた。

多剤併用療法では， β 遮断薬はプロスタグランジン関連薬と最も多く併用されている^{20,21,22,23}。カルテオロール塩酸塩についても同様に，表 1.5.1.4-1 に示すように，ミケラン®LA 点眼液及びミケラン®点眼液と最も多く併用されている薬剤は，プロスタグランジン関連薬で，その中でも，ラタノプロスト点眼液が最も多く，39.6% (288/727) であった。製造販売後の臨床研究で，カルテオロール塩酸塩持続性点眼液とラタノプロスト点眼液の併用効果が複数報告されており，また，併用時の安全性に対する懸念は報告されていない^{24,25,26,27}。これらのことから，より多くの患者が使用できるようにするため，カルテオロール塩酸塩の配合相手として，併用の頻度が高いラタノプロストと組み合わせることとした。

配合点眼液治療の対象となる主な患者層は，単剤治療では眼圧下降が不十分な患者である。したがって，最大かつ長時間，眼圧下降作用が発揮されるようにする必要があると考え，本剤のカルテオロール塩酸塩濃度は2%とし，カルテオロール塩酸塩の眼圧下降作用の持続化剤としてのアルギン酸をミケラン®LA 点眼液と同濃度の1%添加することとした。また，角結膜上皮障害の原因となりうるベンザルコニウム塩化物を保存剤として含有しない製剤設計とし，眼局所の安全性の面でも最大のメリットが出せるようにした。更に，既存のラタノプロスト製剤の多くは，ラタノプロストの安定性のために冷蔵保存を余儀なくされているが，利便性をより向上させるために，本剤は，可溶剤などの添加によりラタノプロストを安定化させて，室温保存が可能な製剤とした。

前項で述べた配合点眼液のメリットを考えあわせると，カルテオロール塩酸塩とラタノプロストの配合点眼液は，多剤併用療法時の利便性向上，利便性向上による点眼アドヒアランス向上，アドヒアランス向上の結果として眼圧コントロールの改善，配合点眼液治療の選択肢拡大という

点で意義があると判断し、本剤の開発に至った。

表 1.5.1.4-1 ミケラン®LA点眼液及びミケラン®点眼液の処方件数

		処方件数 (千件) *
単独		1,199
併用		900
併用薬上位	プロスタグランジン関連薬	727
	ラタノプロスト	288
	タフルプロスト	178
	ビマトプロスト	171
	トラボプロスト	90
	炭酸脱水酵素阻害薬	293
	ブリンゾラミド	182
	ドルゾラミド塩酸塩	95
	アセタゾラミド	16
	その他	
	ブリモニジン酒石酸塩	108
	ブナゾシン塩酸塩	42
	ピロカルピン塩酸塩	33

<©2015IMS ヘルス>

MDI (2015年) をもとに作成 (無断転載禁止)

集計はジェネリック医薬品を含む。

* : 3 剤以上の併用例もあるため、併用の処方件数と、併用内訳の合計の処方件数は一致しない。

1.5.2 開発の経緯

OPC-1085EL 点眼液の開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

試験実施期間		
試験項目		
品質に関する試験	規格及び試験方法	
	安定性試験	
非臨床試験	吸収・分布試験	
	毒性試験	局所刺激性試験
臨床試験	第 I 相	臨床薬理試験(1085EL-001)
		薬物動態試験(1085EL-004)
	第 III 相	検証試験(1085EL-002)
		検証試験(1085EL-003)

(2015年9月現在)

図 1.5.2-1 開発の経緯図

1.5.2.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯

(1) 品質

本剤の開発の根拠に基づいて、目標製品プロファイルを、次の①、②、③のように定めて製剤設計し、カルテオロールの持続化剤としてアルギン酸を添加し、更に安定剤、緩衝剤、可溶剤及び pH 調節剤を添加して水性点眼剤とした。①投与後の房水中のカルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の濃度推移が、単剤（ミケラン®LA 点眼液又はラタノプロスト点眼液）投与後の濃度推移と明らかな相違がないこと。②ラタノプロストを安定化させて、室温保存可能な製剤とすること。更に、③角結膜上皮障害の原因となりうるベンザルコニウム塩化物を添加しないこと。

なお、本剤の点眼容器は、ボトル、ノズル、キャップで構成され、形状は平成 4 年 12 月 22 日薬審第 832 号通知に規定された「医薬品等の容器に関する承認申請上の取扱いについて」の範囲内で、平成 8 年 3 月 28 日 薬発第 336 号に定められた「点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法について」に適合する。

また、本剤は安定性試験の結果から、室温で 12 箇月間安定であることを確認した。製剤の安定性試験は継続中である。

(2) 薬理試験

本剤に配合されているカルテオロール塩酸塩及びラタノプロストはともに、緑内障及び高眼圧症の治療において汎用されており、両薬剤を併用することで追加効果が得られることが臨床上報告されている。また、配合化による安全性に大きな懸念はないと考えられた。したがって、本剤の効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験は実施しなかった。

(3) 薬物動態試験

本剤中のカルテオロール塩酸塩及びラタノプロストの薬物動態を評価するため、本剤、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%（以下、カルテオロール LA 点眼液）及びラタノプロスト点眼液 0.005%（以下、ラタノプロスト点眼液）をそれぞれ有色ウサギの両眼に単回点眼し、血漿中及び眼組織内におけるカルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の濃度推移を本剤と単剤とで比較検討する試験を実施した。

本剤点眼時のカルテオロールの血漿中濃度推移は、単剤点眼時と同程度だった。カルテオロールの房水及び虹彩・毛様体内の曝露量は単剤点眼時より 1.7～2.2 倍程度高かったが、角膜及び結膜では同程度であり、大きな差異は認められなかった。一方、ラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度推移は、本剤、単剤ともに点眼後 15 分に最高値を示した後急速に消失し、両剤で明確な差は認められなかった。本剤点眼時の眼組織内のラタノプロスト遊離酸濃度は単剤点眼時と同程度だった。

カルテオロールはシトクロム P450 代謝酵素で代謝される一方、ラタノプロストは角膜上皮に存在するエステラーゼでラタノプロスト遊離酸に変換され、更に β 酸化を受けることから、カルテオロールとラタノプロストによる薬物間相互作用はないと判断された。また、体内移行後のカルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の薬物動態は、カルテオロール塩酸塩又はラタノプロストを単独投与した時の試験成績より評価可能であると考えられた。したがって、本剤を用いた代謝、

排泄試験は実施しなかった。

(4) 毒性試験

本剤に配合されているカルテオロール塩酸塩とラタノプロストの臨床での併用実績は多く、配合化による毒性学的な大きな懸念はないと考えられたが、本剤には各単剤には含まれない添加物としてホウ酸が使用されている。ただし、その含有量は点眼剤としての使用前例濃度未満であることから、本剤の開発において特に毒性試験は必須とは考えられなかったが、本剤に眼刺激性がないことを動物で確認しておくことは臨床使用上有用と考え、有色ウサギを用いた本剤の眼一次刺激性及び2週間点眼累積刺激性試験を実施した。

有色ウサギに本剤を1日4回点眼並びに1日2回、2週間反復点眼しても、眼刺激性は認められなかった。従って本剤の臨床使用にあたっての安全性は確保されていると考えられた。

1.5.2.2 臨床試験の開発の経緯

1.5.2.2.1 規制当局の助言及びその対応

本剤の開発に先立ち、20 年 月 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と医薬品 相談（受付番号 号）を行った。対面助言における主な助言の内容を以下に示す。

【 に関する主な助言】

- 及び を とした を として実施する。
- として、 の において と との を強く推奨する。
- 長期点眼時の安全性を説明するために、ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査を臨床データパッケージに含めてもよい。

【 のデザイン又は に関する主な助言】

- と の を として こと。 が適切と考える。
- を の における と の に問題はない。
- を , , の とし、 を 必要がある。
- において、 が、 は mmHg mmHg , は mmHg と しているが、 を ~ mmHg とし、 と考える。
- から を のであれば、 を うえで、 に配慮するなど、 , を と考える。

上記の助言を踏まえ、第Ⅰ相試験（1085EL-001 試験，以下 001 試験），薬物動態試験（1085EL-004 試験，以下 004 試験），第Ⅲ相試験（1085EL-002 試験及び 1085EL-003 試験，以下それぞれ 002 試験及び 003 試験），ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査で臨床データパッケージを構成した。

1.5.2.2.2 第Ⅰ相試験（001 試験）

健康成人男性を対象として、本剤の安全性、薬力学作用及び薬物動態を、単施設、プラセボ対照、無作為化、単盲検試験で検討した。

1.5.2.2.3 薬物動態試験（004 試験）

健康成人男性を対象として、本剤の薬物動態及び安全性を、カルテオロール LA 点眼液及びラタノプロスト点眼液を対照に、単施設、実薬対照、無作為化試験で検討した。

1.5.2.2.4 ラタノプロスト点眼液と比較した第Ⅲ相試験（002 試験）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を、ラタノプロスト点眼液を対照に、多施設共同、実薬対照、無作為化、単盲検（評価者盲検）、並行群間比較試験で検討した。

1.5.2.2.5 カルテオロール LA 点眼液と比較した第Ⅲ相試験（003 試験）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を、カルテオロール LA 点眼液を対照に、多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験で検討した。

1.5.2.2.6 ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査

緑内障又は高眼圧症患者を対象として、ミケラン®LA 点眼液の使用実態下における長期点眼時の有効性及び安全性について評価し、追加解析として、ミケラン®LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の併用時の有効性及び安全性について検討した。

1.5.2.2.7 外国における臨床試験の開発の経緯

申請時点で外国における臨床試験は実施されていない。

1.5.3 OPC-1085EL 点眼液の特徴、有用性及び治療上の位置付け

1.5.3.1 利便性を向上し、アドヒアランスの改善に貢献できる

緑内障の病態は進行性かつ不可逆なため、いったん発症すると視機能が回復することはなく、適切に治療を行わないと失明に至ることもある。視機能の障害は患者の Quality of life を大きく損なうため、視機能維持を目的として、患者は生涯治療を続ける必要がある。しかしながら、単剤（単薬）治療で眼圧をコントロールし、視野障害の進行を抑制することはしばしば困難である。この場合、通常多剤併用療法が実施されるが、利便性低下によるアドヒアランス低下が問題となる。緑内障診療ガイドラインでは、「多剤の併用は、副作用の増加やアドヒアランスの低下につ

ながることもあり、アドヒアランス向上のため配合点眼薬の使用も考慮すべき」と配合点眼液の使用が推奨されており、配合点眼液の有用性が期待されている。

本剤は、多剤併用療法患者における点眼薬剤数と点眼回数を減らすことで、患者の利便性を向上し、アドヒアランスの改善を介して、眼圧コントロールの改善に貢献することが期待される。また、緑内障薬物治療の臨床現場では、β遮断薬とプロスタグランジン関連薬が併用されることが最も多いことから、本剤はより多くの患者の利便性向上に貢献できると期待される。更に、本剤は室温保存が可能であることから、患者だけでなく医療機関にとっても、薬剤の保管において負担が少ない薬剤である。

1.5.3.2 配合点眼液として適切な製剤設計

本剤は有効成分として房水産生抑制作用を有する非選択性β遮断薬のカルテオロール塩酸塩とぶどう膜強膜房水流出促進作用を有するプロスタグランジン関連薬のラタノプロストを含む配合点眼液である。カルテオロール塩酸塩とラタノプロストは作用機序が異なることから、上乗せ効果が期待できる組み合わせである。

日本で販売されている配合点眼液は、いずれも有効成分の上乗せ効果が確認されているが、併用療法と比べて有効成分の点眼回数が減る配合剤²⁸では、併用療法と同等の眼圧下降作用が得られない可能性が報告されている。本剤はミケラン LA[®]点眼液と同様に眼圧下降作用の持続化剤としてアルギン酸を添加し、有効成分の1日点眼回数を単剤併用療法と同じとしたことから、ミケラン LA[®]点眼液2%とラタノプロスト点眼液の併用療法と、同程度の眼圧下降作用が期待できる。

また、日本で販売されている配合点眼液は、いずれもβ遮断薬のチモロールマレイン酸塩が配合されている。カルテオロール塩酸塩は、チモロールマレイン酸塩と比べて、心循環器系に対する影響、呼吸機能に及ぼす影響、眼刺激作用や血中脂質に対する影響が小さいことが知られている。チモロールマレイン酸塩と比べると安全性プロファイルに優れたカルテオロール塩酸塩を含有する配合点眼液は、より安全性の高い治療法として治療の選択肢を増やす。

更に、点眼液は一般的に、ベンザルコニウム塩化物など細胞障害性のある保存剤を含有しており、多剤併用療法時には保存剤の総曝露回数や総曝露量が増え、角結膜上皮障害が発症するリスクが高くなる。本剤は配合点眼液として、保存剤の総曝露回数や総曝露量を減らすだけでなく、ベンザルコニウム塩化物を含有していないため、角結膜上皮の安全性に配慮した製剤となっている。

1.5.3.3 単剤と比べて優れ、併用療法と同程度の眼圧下降作用

002 試験において、導入期にラタノプロスト点眼液を4週間点眼し、治療期として本剤に切替え、8週間点眼した後の朝点眼前における眼圧下降値は 2.9 ± 0.2 mmHg（調整済み平均値 ± 標準誤差、以下同様）、ラタノプロスト点眼液は 1.6 ± 0.2 mmHg、群間差は 1.3 ± 0.3 mmHgと有意（ $p < 0.0001$ 、共分散分析）であったことから、本剤のラタノプロスト点眼液に対する優越性が検証された。朝点眼2時間後及び8時間後においても同様に、ラタノプロスト点眼液と比べて、有意な眼圧下降が確認された。

003 試験において、導入期にカルテオロール LA 点眼液を4週間点眼し、治療期として本剤に切替え、8週間点眼した後の朝点眼前における眼圧下降値は 3.5 ± 0.2 mmHg（調整済み平均値 ± 標

準誤差，以下同様)，カルテオロール LA 点眼液は 1.6 ± 0.2 mmHg，群間差は 1.9 ± 0.3 mmHg と有意 ($p < 0.0001$ ，共分散分析)であったことから，本剤のカルテオロール LA 点眼液に対する優越性が検証された。朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後においても同様に，カルテオロール LA 点眼液と比べて，有意な眼圧下降が確認された。

また，003 試験において，本剤の眼圧下降値は，いずれの測定時点においても，カルテオロール LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の併用療法と同程度であった。ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査ではラタノプロスト点眼液にミケラン®LA 点眼液を併用投与した際の眼圧下降値は 12 ヶ月後 1.84 ± 3.15 mmHg (平均値 \pm 標準偏差) と，眼圧下降は 1 年間に渡って安定していた。これらのことから，本剤はカルテオロール LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の併用療法と同程度の長期的有効性を示すと考えられた。

緑内障又は高眼圧症を対象とした無作為化比較試験では，眼圧下降が視野障害の進行又は緑内障の発症予防に有効であったことが報告^{29,30,31,32}されていること，そのうち Early Manifest Glaucoma Trial³⁰では 1 mmHg の眼圧下降が視野障害の進行リスクを約 10%軽減すると報告されていることから，患者を対象とした臨床試験でみられた本剤の眼圧下降作用は，臨床的にも意味のある効果と考えられた。

1.5.3.4 配合点眼液として忍容できる安全性プロファイル

患者を対象とした臨床試験で報告された本剤の副作用の発現割合は，カルテオロール LA 点眼液と比べて高かったが，ラタノプロスト点眼液やラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液の併用療法と比べて同程度であった。個々の副作用でみると，いずれの副作用もミケラン®点眼液及びミケラン®LA 点眼液又はキサラタン®点眼液の副作用として既知であり，発現例数は少なく，発現割合が高いものはなかった。また，副作用の程度はいずれも軽度で，多くは無処置で回復した。

本剤の長期安全性試験は実施していないが，本剤の長期点眼時の安全性は，ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査の成績から考察可能と考えた。当該長期特定使用成績調査における，ミケラン®LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の併用の成績を検討したところ，安全性について特段の懸念はみられなかった。

以上のことから，本剤は配合点眼液としての安全性に特に問題はないと判断した。

1.5.3.5 リスク

本剤の有効成分であるカルテオロール塩酸塩とラタノプロストは，ミケラン®点眼液及びミケラン®LA 点眼液又はキサラタン®点眼液として，緑内障及び高眼圧症患者に長年に渡って使用され，再審査を終了し安全性が確認された薬剤である。前述したように，本剤で報告された副作用は，いずれもミケラン®点眼液及びミケラン®LA 点眼液又はキサラタン®点眼液の副作用として既知であり，発現割合も高くなく，副作用の程度は軽度であった。したがって，本剤の安全性プロファイルは，カルテオロール LA 点眼液及びラタノプロスト点眼液の安全性プロファイルの範囲内にあると予想した。この理由から，両薬剤の添付文書情報を参考にして，本剤投与時のリスクとして，禁忌，慎重投与，重要な基本的注意，副作用（重大な副作用）を設定した。

1.5.3.6 結論

緑内障の薬物治療は単剤では不十分なことが多く、その場合多剤併用療法又は配合点眼液治療が行われる。多剤併用療法の場合、点眼アドヒアランスが単剤治療に比べて低下することから、本剤の使用により点眼薬剤数や点眼回数を減らすことで、点眼アドヒアランスの向上に貢献すると期待される。また、現在上市されている配合点眼液はいずれもチモロールマレイン酸塩を含有しており、チモロールマレイン酸塩と比べて安全性プロファイルに優れたカルテオロール塩酸塩を配合する本剤は、治療の選択肢を増やすうえで意義がある。有効性では、本剤はカルテオロール点眼液及びラタノプロスト点眼液単剤に比べて眼圧下降作用の優越性が確認され、また、これらの併用療法と同程度の眼圧下降作用が確認された。本剤の安全性に懸念される問題はなかった。

以上の試験成績から、前述した臨床データパッケージで、緑内障又は高眼圧症において、本剤の有効性及び安全性が確認されたと判断し、以下に示す効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

緑内障，高眼圧症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

原則として、単剤での治療を優先すること。

【用法・用量】

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>

- (1) 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) 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。

参考文献

- ¹ Yabuuchi Y, Kinoshita D. Cardiovascular studies of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (OPC-1085), a new potent β -adrenergic blocking agent. *Jpn J Pharmacol.* 1974; 24: 853-61. (資料番号 5.4-01)
- ² Zimmerman TJ. Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review. *J Ocul Pharmacol.* 1993;9:373-84. (資料番号 5.4-02)
- ³ Kitazawa Y. Multicenter double-blind comparison of carteolol and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther.* 1993;10:95-131. (資料番号 5.4-03)
- ⁴ Tissié G, Sébastien C, Elena PP, Driot JY, Trinquand C. Alginate effect on carteolol ocular pharmacokinetics in the pigmented rabbit. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002;18:65-73. (資料番号 5.4-04)

- 5 山本 哲也, カルテオロール持続性点眼液研究会. 塩酸カルテオロール 1%持続性点眼液の眼圧下降効果の検討ー塩酸カルテオロール 1%点眼液を比較対照とした高眼圧患者における無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験ー. 日眼会誌. 2007 ; 111 : 463-72. (資料番号 5.4-05)
- 6 川瀬 和秀, 山本 哲也, 村松 知幸, 小野 純治, 中島 徹, 松久 充子 ほか. カルテオロール塩酸塩 2%持続性点眼液の第Ⅳ相試験ー眼圧下降作用, 安全性および血漿中カルテオロール濃度の検討ー. 日眼会誌. 2010 ; 114 : 976-82. (資料番号 5.4-06)
- 7 Trinquand C, Romanet JP, Nordmann JP, Allaire C; Groupe d' étude. Efficacy and safety of long-acting carteolol 1% once daily. A double-masked, randomized study. J Fr Ophthalmol. 2003;26:131-6. (資料番号 5.4-07)
- 8 Demailly P, Allaire C, Trinquand C; Once-daily Carteolol Study Group. Ocular hypotensive efficacy and safety of once daily carteolol alginate. Br J Ophthalmol. 2001;85:921-4. (資料番号 5.4-08)
- 9 三嶋 弘, 増田 寛次郎, 新家 真, 北澤 克明, 塩瀬 芳彦, 東 郁郎 ほか. 原発開放隅角緑内障および高眼圧症を対象とする PhXA41 点眼液の臨床第Ⅲ相試験ー0.5%マレイン酸チモロールとの多施設二重盲検試験ー. 眼臨医報. 1996 ; 90 : 607-15. (資料番号 5.4-09)
- 10 阿部 春樹, 相原 一, 桑山 泰明, 酒井 寛, 白柏 基宏, 白土 城照 ほか. 緑内障診療ガイドライン (第 3 版) . 日眼会誌. 2012 ; 116 : 3-46. (資料番号 5.4-10)
- 11 Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. Ophthalmology. 2004 ;111:1641-8. (資料番号 5.4-11)
- 12 Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi Study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmology. 2005;112:1661-9. (資料番号 5.4-12)
- 13 Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. 2006;90:262-7. (資料番号 5.4-13)
- 14 Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. Ophthalmic Surg. 1995;26:233-6. (資料番号 5.4-14)
- 15 Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? Ophthalmology. 2005;112:863-8. (資料番号 5.4-15)
- 16 Furrer P, Mayer JM, Gurny R. Ocular tolerance of preservatives and alternatives. Eur J Pharm Biopharm. 2002;53:263-80. (資料番号 5.4-16)
- 17 佐野 靖之, 村上新也, 工藤 宏一郎, 中川 武正, 森田 寛, 坂本 芳雄 ほか. 気管支喘息患者に及ぼすβ-遮断点眼薬の影響ーCarteolol と Timolol との比較ー. 現代医療. 1984; 16: 1259-63. (資料番号 5.4-17)
- 18 Scoville B, Mueller B, White BG, Krieglstein GK. A double-masked comparison of carteolol and timolol in ocular hypertension. Am J Ophthalmol. 1988;105:150-4. (資料番号 5.4-18)
- 19 Yamamoto T, Kitazawa Y, Noma A, Maeda S, Kato A, Ando Y, et al. The effects of the β-adrenergic-blocking agents, timolol and carteolol, on plasma lipids and lipoproteins in Japanese glaucoma patients. J Glaucoma. 1996;5:252-7. (資料番号 5.4-19)
- 20 石澤 聡子, 近藤 雄司, 山本 哲也. 一大学附属病院における緑内障治療薬選択の実態調査. 臨眼. 2006 ; 60 : 1679-84. (資料番号 5.4-20)

- 21 清水 美穂, 今野 伸介, 片井 麻貴, 前田 祥恵, 中村 聡, 藤原 慎太郎 ほか. 札幌医科大学およびその関連病院における緑内障治療薬の実態調査. あたらしい眼科. 2006; 23: 529-32. (資料番号 5.4-21)
- 22 中井 義幸, 井上 賢治, 森山 涼, 若倉 雅登, 井上 治郎, 富田 剛司. 多施設による緑内障患者の実態調査－薬物治療－. あたらしい眼科. 2008; 25: 1581-5. (資料番号 5.4-22)
- 23 塩川 美菜子, 井上 賢治, 富田 剛司. 多施設における緑内障実態調査 2012 年版－薬物治療－. あたらしい眼科. 2013 ; 30 : 851-6. (資料番号 5.4-23)
- 24 井上 賢治, 野口 圭, 若倉 雅登, 井上 治郎, 富田 剛司. 原発開放隅角緑内障 (広義) 患者における持続型カルテオロール点眼薬の短期効果. あたらしい眼科. 2008 ; 25 : 1291-4. (資料番号 5.4-24)
- 25 井上 賢治, 塩川 美菜子, 若倉 雅登, 富田 剛司. 持続型カルテオロール点眼薬のラタノプロスト点眼薬への追加効果. 眼臨紀. 2010 ; 3 : 14-7. (資料番号 5.4-25)
- 26 柴田 真帆, 杉山 哲也, 小嶋 祥太, 岡本 兼児, 高橋 則善, 植木 麻理 ほか. ラタノプロスト・ β 遮断持続性点眼液併用による原発開放隅角緑内障の視神経乳頭血流の変化. あたらしい眼科. 2011 ; 28 : 1017-21. (資料番号 5.4-26)
- 27 新垣 淑邦, 與那原 理子, 澤口 昭一. 2 種類の持続型 β 遮断薬のラタノプロストへの追加効果と副作用の比較. 眼臨紀. 2013 ; 6 : 91-6. (資料番号 5.4-27)
- 28 Diestelhorst M, Larsson LI; European Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12 week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2004;88:199-203. (資料番号 5.4-31)
- 29 Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 1998;126:498-505. (資料番号 5.4-32)
- 30 Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol. 2002;120:1268-79. (資料番号 5.4-33)
- 31 Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120:701-13. (資料番号 5.4-34)
- 32 Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al.; CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology. 2001;108:1943-53. (資料番号 5.4-35)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

OPC-1085EL 点眼液は、いずれの国においても、発売、承認取得及び承認申請されていない。

1.7 同種同効品一覧表

本剤と同一の効能・効果を有する緑内障・高眼圧症治療薬として、β 遮断薬のミケラン LA 点眼液、プロスタグランジン製剤のキサラタン点眼液、β 遮断薬とプロスタグランジン製剤の配合点眼剤のザラカム点眼液を同種同効品一覧表に記載した（表 1.7-1 及び表 1.7-2）。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（1）

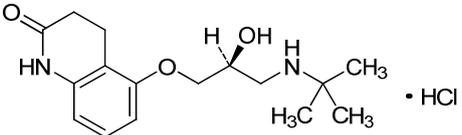
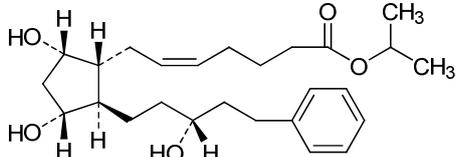
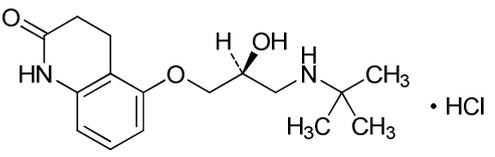
一般的名称	カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト	カルテオロール塩酸塩
販売名	ミケルナ配合点眼液	ミケラン LA 点眼液 1% ミケラン LA 点眼液 2%
会社名	大塚製薬株式会社	大塚製薬株式会社
承認年月日		2007 年 4 月 18 日
再評価年月		—
再審査年月日		2012 年 3 月 26 日
規制区分		—
化学構造式	<p>カルテオロール塩酸塩</p>  <p>及び鏡像異性体</p> <p>ラタノプロスト</p> 	 <p>及び鏡像異性体</p>
剤型・含量	1 mL 中にカルテオロール塩酸塩 20 mg 及びラタノプロスト 50 μg を含有。	1 mL 中にカルテオロール塩酸塩 10 mg 又は 20 mg を含有。
効能又は効果	緑内障，高眼圧症	緑内障，高眼圧症
効能又は効果に関連する使用上の注意	原則として，単剤での治療を優先すること。	—
用法及び用量	1 回 1 滴，1 日 1 回点眼する。	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。
用法及び用量に関連する使用上の注意	<p>(1) 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(2)」の項参照）</p> <p>(2) 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。</p>	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）

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト	カルテオロール塩酸塩
禁 忌	<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 [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, これらの症状が増悪するおそれがある。] 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 [β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により, これらの症状が増悪するおそれがある。] 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 [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, これらの症状が増悪するおそれがある。] 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 [β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により, これらの症状が増悪するおそれがある。] 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。] 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。] 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。] 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。] 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者 [嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫, 及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。] 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。] 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。] 妊婦, 産婦, 授乳婦等 [「6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照] <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤は 1 mL 中にカルテオロール塩酸塩 20 mg 及びラタノプロスト 50 µg を含む配合点眼液であり, カルテオロール塩酸塩とラタノプロスト双方の副作用が発現するおそれがあるため, 適切に本剤の使用を検討すること。 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。 全身的に吸収される可能性があり, β 遮断薬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。 	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。] 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。] 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。] 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。] <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 全身的に吸収され, β 遮断薬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。

表 1.7-1

同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト	カルテオロール塩酸塩																																
使用上の注意	<p>(4) 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。〔「4. 副作用 (1) 重大な副作用 4) 虹彩色素沈着」の項参照〕</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。</p> <p>(7) 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。</p>																																	
	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="347 1227 863 1955"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>β遮断剤（全身投与）</td> <td>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。</td> <td>相加的にβ遮断作用を増強させる。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>相加的に交感神経抑制作用を増強させる。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>相互に作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>アドレナリン</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>眼圧上昇がみられたとの報告がある。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	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。	機序不明	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="885 1227 1401 1794"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>β遮断剤（全身投与）</td> <td>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。</td> <td>相加的にβ遮断作用を増強させる。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>相加的に交感神経抑制作用を増強させる。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> <td>相互に作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>アドレナリン</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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。
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。	機序不明																																
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。																																

表 1.7-1

同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト	カルテオロール塩酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用 国内臨床試験において、安全性解析対象例 196 例中 23 例 (11.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、眼充血 (結膜充血, 毛様充血等) 5 例 (2.6%), 眼刺激, 眼のそう痒感, 眼痛, 霧視, 角膜障害 (角膜炎等), 眼の異物感が各 3 例 (1.5%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 喘息発作 (頻度不明*) : 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。</p> <p>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。</p> <p>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 (頻度不明*) : 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。</p> <p>4) 虹彩色素沈着 (頻度不明*) : 虹彩色素沈着があらわれることがあるので、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。 [「2. 重要な基本的注意(4)」の項参照]</p> <p>5) カルテオロール塩酸塩点眼液の類薬で、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。</p>	<p>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。(承認時)</p> <p>(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。(承認時)</p> <p>(製造販売後調査・試験) 国内の製造販売後調査・試験において 515 例中 16 例 (3.1%) に副作用が認められている。主な副作用は、眼科的には眼瞼炎, 角膜障害 (角膜炎, 角膜びまん性混濁, 角膜びらん等) が各 4 件 (0.8%), 眼刺激症状 (しみる感じ, 疼痛, 灼熱感, かゆみ, 乾燥感等) 3 件 (0.6%), 全身的には頭痛 2 件 (0.4%) であった。(再審査終了時)</p> <p>(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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 喘息発作 (頻度不明*) : 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。</p> <p>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。</p> <p>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 (頻度不明*) : 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。</p> <p>4) 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 (頻度不明*) の報告がある。</p>

表 1.7-1

同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト	カルテオロール塩酸塩					
<p>使用上の注意</p>	(2)その他の副作用		(2)その他の副作用				
	種類/頻度	5%未満	頻度不明*	種類/頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
	眼	眼刺激, そう痒感, 眼痛, 眼充血 (結膜充血, 毛様充血等), 霧視, 眼脂, 結膜炎, 角膜障害 (角膜炎等), 眼瞼炎, 視力障害, 眼の異物感, 眼の異常感, 睫毛の異常 (睫毛が濃く, 太く, 長くなる)	結膜濾胞, ぶどう膜炎, 虹彩炎, 角膜びらん, 角膜浮腫, 角膜沈着物, 角膜混濁, 眼瞼色素沈着, 眼瞼部多毛, 眼瞼浮腫, 眼瞼発赤, 眼瞼溝深化, 接触性皮膚炎, 羞明, 前房細胞析出, 流涙, 黄斑浮腫 (囊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1)}	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	眼瞼発赤等	眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注1)}
	循環器		徐脈, 不整脈, 動悸, 胸痛, 低血圧	循環器	徐脈, 不整脈, 動悸	胸痛等	低血圧
	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)	呼吸器	呼吸困難, 咳	咽喉頭症状 (違和感等)	鼻症状 (くしゃみ, 鼻水, 鼻づまり)
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2)}	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2)}	
<p>注 1) カルテオロール塩酸塩点眼液において, 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用してあらわれることがあるので, 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。</p> <p>注 2) カルテオロール塩酸塩点眼液の類薬で発現したとの報告がある。</p> <p>*: カルテオロール塩酸塩点眼液又はラタノプロストにおいて報告がある副作用</p>		<p>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。</p> <p>注 2) 類薬で発現したとの報告がある。</p> <p>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。</p> <p>*: 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。</p>					
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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。</p>						

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト	カルテオロール塩酸塩
使用上の注意	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。ラタノプロストは動物実験（妊娠ウサギ）における器官形成期投与試験において、臨床用量の約80倍量（5.0 µg/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た。〕</p> <p>(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。〔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）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>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。〕</p>	<p>7. 小児等への投与</p> <p>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。）</p>
	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与時：</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>3) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与時：</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) ラタノプロストをサルに静脈内投与（2 µg/kg）すると一過性の気道抵抗の増加が起こった。しかし、臨床用量（1.5 µg/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。</p>		
備考	添付文書（案）：2016年7月作成	添付文書：2015年8月改訂

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (1)

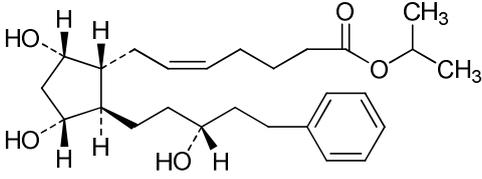
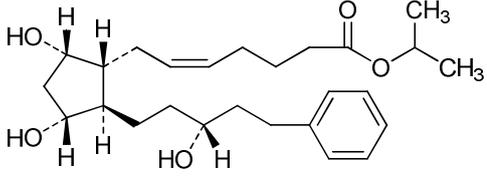
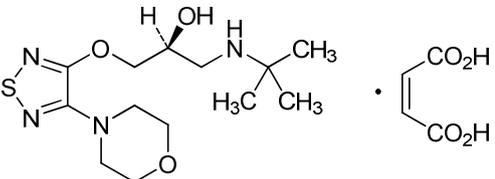
一般の名称	ラタノプロスト	ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩
販売名	キサラタン点眼液 0.005%	ザラカム配合点眼液
会社名	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	1999年3月12日 (販売名変更による承認日:2009年6月26日)	2010年1月20日
再評価年月	—	—
再審査年月日	2008年12月19日	—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		<p>ラタノプロスト</p>  <p>チモロールマレイン酸塩</p> 
剤型・含量	1 mL 中にラタノプロスト 50 µg を含有。	1 mL 中にラタノプロスト 50 µg 及び日局 チモロールマレイン酸塩 6.83 mg (チモロールとして 5 mg) を含有。
効能又は効果	緑内障, 高眼圧症	緑内障, 高眼圧症
効能又は効果に関連する使用上の注意	—	原則として, 単剤での治療を優先すること。
用法及び用量	1回1滴, 1日1回点眼する。	1回1滴, 1日1回点眼する。
用法及び用量に関連する使用上の注意	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。	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。
禁忌	禁忌 (次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌 (次の患者には投与しないこと) (1) 気管支喘息, 又はその既往歴のある患者, 気管支痙攣, 重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者 [β遮断による気管支平滑筋収縮作用により, 喘息発作の誘発・増悪がみられるおそれがある。] (2) 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 [β遮断による陰性変時・変力作用により, これらの症状を増悪させるおそれがある。] (3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ラタノプロスト	ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者 [嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫, 及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。]</p> <p>(2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者 [喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある(「その他の注意」の項参照)。]</p> <p>(3) 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。]</p> <p>(4) 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。]</p> <p>(5) 妊婦, 産婦, 授乳婦等 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 肺高血圧による右心不全のある患者 [β 遮断による陰性変時・変力作用により, 症状を増悪させるおそれがある。]</p> <p>(2) うっ血性心不全のある患者 [β 遮断による陰性変時・変力作用により, 症状を増悪させるおそれがある。]</p> <p>(3) 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 [アシドーシスにより心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。]</p> <p>(4) コントロール不十分な糖尿病のある患者 [低血糖症状をマスクすることがあるので血糖値に注意すること。]</p> <p>(5) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者 [ラタノプロスト投与により嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫, 及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。]</p> <p>(6) 眼内炎(虹彩炎, ぶどう膜炎)のある患者 [ラタノプロスト投与により眼圧上昇がみられたとの報告がある。]</p> <p>(7) ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者 [ラタノプロスト投与により角膜ヘルペスがみられたとの報告がある。]</p> <p>(8) 妊婦, 産婦, 授乳婦等 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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。[「重大な副作用」, 「臨床成績」の項参照]</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は, 使用経験が少ないことから慎重に投与することが望ましい。</p> <p>(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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は1 mL中にラタノプロスト 50 μg及びチモロールマレイン酸塩 6.83 mg(チモロールとして5 mg)を含む配合点眼液であり, ラタノプロストとチモロールマレイン酸塩双方の副作用が発現するおそれがあるため, 適切に本剤の使用を検討すること。</p> <p>(2) 本剤は, 全身的に吸収される可能性があり, β 遮断薬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。</p> <p>(3) 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。ラタノプロスト投与による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。[「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(4) 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。</p>

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	ラタノプロスト	ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩																														
使用上の注意		(5) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。 (6) 縮瞳薬からチモロールマレイン酸塩製剤に切り替えた場合、縮瞳作用の消失に伴い、屈折調整を必要とすることがあることから、本剤投与の際も注意すること。 (7) 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に注意すること。																														
	3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)	3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>眼圧上昇がみられたとの報告がある。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	プロスタグランジン系点眼薬 イソプロピルウノプロストン ビマトプロスト等	眼圧上昇がみられたとの報告がある。	機序不明	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン ジビベフリン 塩酸塩</td> <td>散瞳作用が助長されたとの報告がある。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>カテコールアミン枯渇薬 レセルピン等</td> <td>交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。</td> <td>カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β遮断作用を相加的に増強する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>β遮断薬 アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩等</td> <td>眼圧下降あるいはβ遮断薬の全身的な作用が増強されることがある。</td> <td>作用が相加的にあらわれることがある。</td> </tr> <tr> <td>カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等</td> <td>房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。</td> <td>相互に作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td>ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン</td> <td>心刺激伝導障害 (徐脈、房室ブロック等) があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。</td> <td>相加的に作用 (心刺激伝導抑制作用) を増強させる。</td> </tr> <tr> <td>CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害薬等</td> <td>β遮断作用 (例えば心拍数減少、徐脈) の増強の報告がある。</td> <td>これらの薬剤はチモロールマレイン酸塩の代謝酵素である P450 (CYP2D6) を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>眼圧上昇がみられたとの報告がある。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ジビベフリン 塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明	カテコールアミン枯渇薬 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β遮断作用を相加的に増強する可能性がある。	β遮断薬 アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩等	眼圧下降あるいはβ遮断薬の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。	カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。	ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害 (徐脈、房室ブロック等) があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用 (心刺激伝導抑制作用) を増強させる。	CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害薬等	β遮断作用 (例えば心拍数減少、徐脈) の増強の報告がある。	これらの薬剤はチモロールマレイン酸塩の代謝酵素である P450 (CYP2D6) を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。	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。	機序不明
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																													
プロスタグランジン系点眼薬 イソプロピルウノプロストン ビマトプロスト等	眼圧上昇がみられたとの報告がある。	機序不明																														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																														
アドレナリン ジビベフリン 塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明																														
カテコールアミン枯渇薬 レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、β遮断作用を相加的に増強する可能性がある。																														
β遮断薬 アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩等	眼圧下降あるいはβ遮断薬の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。																														
カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。																														
ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害 (徐脈、房室ブロック等) があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用 (心刺激伝導抑制作用) を増強させる。																														
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン硫酸塩水和物 選択的セロトニン再取り込み阻害薬等	β遮断作用 (例えば心拍数減少、徐脈) の増強の報告がある。	これらの薬剤はチモロールマレイン酸塩の代謝酵素である P450 (CYP2D6) を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。																														
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。	機序不明																														

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	ラタノプロスト	ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用 承認時までの調査症例数 402 例中、副作用発現症例は 107 例 (26.6%) であり、副作用発現件数は延べ 142 件であった。その主なものは、結膜充血 71 件 (17.7%)、眼刺激症状 15 件 (3.73%)、そう痒感 14 件 (3.48%)、虹彩色素沈着 11 件 (2.74%)、眼痛 6 件 (1.49%)、角膜上皮障害 (点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん) 8 件 (2.00%)、眼瞼炎 3 件 (0.75%) 等であった。(承認時までの調査の集計)</p> <p>市販後の使用成績調査症例数 3022 例中、副作用発現症例は 769 例 (25.5%) であり、副作用発現件数は延べ 1117 件であった。その主なものは、結膜充血 191 件 (6.32%)、点状表層角膜炎 145 件 (4.80%)、眼瞼色素沈着 101 件 (3.34%)、角膜びらん 76 件 (2.51%)、虹彩色素沈着 70 件 (2.32%) 等であった。(再審査終了時における調査の集計)</p> <p>(1) 重大な副作用 虹彩色素沈着 (2.37%) : 虹彩色素沈着があらわれることがあるので、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。[「重要な基本的注意」、 「臨床成績」の項参照]</p>	<p>4. 副作用 国内で実施された臨床試験において、副作用 (臨床検査値異常を含む) が報告されたのは 201 例中 51 例 (25.4%) であった。主な副作用は眼刺激 32 例 (15.9%)、点状表層角膜炎 6 例 (3.0%)、結膜充血 4 例 (2.0%)、角膜炎 3 例 (1.5%) 及び ALT (GPT) 上昇 2 例 (1.0%) であった (承認時までの調査の集計)。</p> <p>外国で実施された臨床試験において、副作用 (臨床検査値異常を含む) が報告されたのは 1536 例中 121 例 (7.9%) であった。主な副作用は眼刺激 40 例 (2.6%)、結膜充血 19 例 (1.2%)、眼痛 17 例 (1.1%) であった (承認時までの調査の集計)。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 虹彩色素沈着 (頻度不明) ^{注)} : 虹彩色素沈着があらわれることがあるので、患者を定期的に観察し、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。[「重要な基本的注意」の項参照] 2) 眼類天疱瘡 (頻度不明) ^{注)} : 眼類天疱瘡があらわれることがあるので、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。 3) 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全 (いずれも頻度不明) ^{注)} : 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全があらわれることがあるので、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。 4) 心ブロック、心不全、心停止、脳虚血、脳血管障害 (いずれも頻度不明) ^{注)} : 心ブロック、心不全、心停止、脳虚血、脳血管障害があらわれることがあるので、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。 5) 全身性エリテマトーデス (頻度不明) ^{注)} : 全身性エリテマトーデスがあらわれることがあるので、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。</p> <p>注 : 外国で報告がある、又はラタノプロスト若しくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用</p>

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	ラタノプロスト				ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩				
使用上の注意	(2) その他の副作用				(2) その他の副作用 (頻度は国内臨床試験の集計結果による)				
		5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注1)}		5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}	
	眼	結膜	結膜充血	結膜炎, 眼脂, 結膜濾胞		眼	結膜	結膜炎, 結膜充血	結膜濾胞, 結膜障害, 眼脂, 結膜浮腫
	ぶどう膜			ぶどう膜炎, 虹彩炎		ぶどう膜		ぶどう膜炎, 虹彩炎	
	角膜			角膜上皮障害, 点状表層角膜炎, 糸状角膜炎, 角膜びらん, 角膜浮腫	ヘルペス性角膜炎, 角膜沈着物, 角膜混濁, 潰瘍性角膜炎	角膜	角膜障害 (角膜炎, 点状表層角膜炎, 角膜びらんを含む)	角膜知觉低下, 角膜浮腫, ヘルペス性角膜炎, 角膜沈着物, 角膜混濁, 潰瘍性角膜炎	
	眼瞼			眼瞼色素沈着, 眼瞼炎, 眼瞼部多毛, 眼瞼浮腫, 眼瞼発赤	眼瞼溝深化	眼瞼	眼瞼炎 (アレルギー性眼瞼炎を含む), 眼瞼発赤, 眼瞼色素沈着, 多毛症	睫毛及びぶどう膜の変化 (濃く, 太く, 長くなる), 睫毛乱生, 眼瞼浮腫, 眼瞼部皮膚障害, 眼瞼下垂, 眼瞼溝深化	
	その他		しみる等の眼刺激症状, そう痒感, 眼痛, 霧視, 前房細胞析出, 流涙, 睫毛の異常 (睫毛が濃く, 太く, 長くなる), 異物感等の眼の異常感	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, 接触性皮膚炎, 羞明		その他	眼刺激, 眼乾燥感, 視力低下	そう痒感, 眼痛, 眼の異物感, 眼の異常感, 羞明, 霧視, 眼充血, 流涙, 視覚異常, 視野欠損, 屈折異常, 複視, 白内障, 黄斑浮腫 (囊胞様黄斑浮腫を含む) 及びそれに伴う視力低下, 前房細胞析出, 接触性皮膚炎, 眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注2)}	
	その他		頭痛, そう痒感, 咽頭異和感, 嘔気, めまい, 胸痛	喘息, 筋肉痛, 関節痛, 発疹				不整脈, 動悸, 狭心症, 低血圧, 高血圧, レイノー現象, 四肢冷感, 失神	
	精神・神経系						頭痛	重症筋無力症の増悪, 錯感覚, 感覚異常, 不眠, 傾眠, 悪夢, うつ病, めまい, リビドー減退, 精神障害 (錯乱, 幻覚, 不安, 失見当識, 神経過敏を含む), 記憶喪失, 行動の変化	
	消化器						便秘	悪心, 消化不良, 口渇, 下痢, 食欲不振, 腹痛	
呼吸器						鼻炎	喘息, 咳, 肺水腫, 鼻閉, 上気道感染, 咽頭異和感		
皮膚						発疹	そう痒感, 脱毛症, 乾癬		
代謝						高カリウム血症	糖尿病, 高コレステロール血症		
生殖器							ペイロニー病, 勃起不全		
過敏症							血管浮腫, 蕁麻疹		
その他						胸部不快感, 悪寒, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇, 尿糖陽性	耳鳴, 胸痛, 感染, 浮腫, 無力症, 不快, 関節炎, 筋肉痛, 関節痛		
	注: 自発報告のため頻度不明				注1: 外国で報告がある, 又はラタノプロスト若しくはチモロールマレイン酸塩において報告がある副作用 注2: 無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用した場合 (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。)				

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	ラタノプロスト	ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩
使用上の注意	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。	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。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 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。なお、動物 実験（妊娠ウサギ）における器官形成期投 与試験において、臨床用量の約 80 倍量（5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）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 少が認められた。〕 (2) 授乳婦 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを 得ず投与する場合には授乳を中止させるこ と。〔動物実験（ラット：静脈内投与）で乳 汁中へ移行することが報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 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。なお、 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、ラタノプロストを臨床用 量の約 80 倍量（5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）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た。〕 (2) 授乳婦 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを 得ず投与する場合には授乳を中止させるこ と。〔動物実験（ラット：静脈内投与）でラ タノプロスト及びその代謝物は乳汁中へ移行 することが報告されている。チモロールマレ イン酸塩はヒト母乳中へ移行することがあ る。〕 (参考) チモロールマレイン酸塩を器官形成期のラッ トに 500 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で経口投与した試験 で化骨遅延が、マウスに 1000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、ウサ ギに 200 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で経口投与した試験 で死亡胎児数の増加が認められた。
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（低出 生体重児、新生児又は乳児には使用経験がない。 幼児又は小児には使用経験が少ない）。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用 経験がない）。
	8. 適用上の注意 (1) 投与経路 点眼用のみ使用すること。 (2) 薬剤交付時 次のことを患者へ指導すること。 1) 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。 2) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合 には、すぐにふき取ること。 3) 本剤と他の点眼剤を併用する場合には、5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。 4) ベンザルコニウム塩化物によりコンタク トレンズを変色させることがあるので、コン タクトレンズを装着している場合は、点 眼前にレンズを外し、15 分以上経過後に再 装用すること。	8. 適用上の注意 (1) 投与経路 点眼用のみ使用すること。 (2) 薬剤交付時 次のことを患者へ指導すること。 1) 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。 2) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場 合には、すぐにふき取ること。 3) 本剤と他の点眼液を併用する場合には、5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。 4) ベンザルコニウム塩化物によりコンタク トレンズを変色させることがあるので、コン タクトレンズを装着している場合には、 点眼前にレンズを外し、本剤を投与してか ら 15 分以上経過後に再装用すること。 (3) 点眼時 点眼に際しては原則として患者は仰臥位をと り、患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼す る。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	ラタノプロスト	ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩
使用上の注意	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) ラタノプロストをサルに静脈内投与 (2 µg/kg) すると一過性の気道抵抗の増加が起こった。しかし、臨床用量 (1.5 µg/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。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>ラタノプロストをサルに静脈内投与 (2 µg/kg) すると一過性の気道抵抗の増加が起こった。しかし、臨床用量 (1.5 µg/kg) 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。</p>
備 考	添付文書：2015年6月改訂	添付文書：2014年10月改訂

ミケルナ配合点眼液

第1部

(申請書等行政情報及び添付文書に関する情報)

1.8 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.1.1 ミケルナ配合点眼液	3
1.8.2 「効能・効果」, 「用法・用量」 及び 「使用上の注意」 設定根拠	7
1.8.2.1 「効能・効果」 及びその設定根拠	7
1.8.2.1.1 「効能・効果」 の設定根拠	7
1.8.2.1.2 「効能・効果に関連する使用上の注意」 の設定根拠	8
1.8.2.2 「用法・用量」 及びその設定根拠	8
1.8.2.2.1 「用法・用量」 の設定根拠	9
1.8.2.2.2 「用法・用量に関連する使用上の注意」 の設定根拠	9
1.8.2.3 「使用上の注意」 及びその設定根拠	9

緑内障・高眼圧症治療剤

ミケルナ® 配合点眼液カルテオロール塩酸塩 / ラタノプロスト配合点眼液
Mikeluna® combination ophthalmic solution

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

貯 法：室温保存

使用期限：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。）

TD129X2B01

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

- 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[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、これらの症状が増悪するおそれがある。]
- 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[β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、これらの症状が増悪するおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕**1. 組成**

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

2. 製剤の性状

本剤は無色～微黄色澄明の液で、無菌製剤である。

pH：6.0～6.7

浸透圧比：0.9～1.2（生理食塩液に対する比）

〔効能・効果〕

緑内障、高眼圧症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

原則として、単剤での治療を優先すること。

〔用法・用量〕

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(2)」の項参照）
- 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。

〔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）**

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者[嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。]
- 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。]
- 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。]
- 妊婦、産婦、授乳婦等（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤は1 mL中にカルテオロール塩酸塩20mg及びラタノプロスト50μgを含む配合点眼液であり、カルテオロール塩酸塩とラタノプロスト双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。
- 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。
- 全身的に吸収される可能性があり、β遮断薬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。
- 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。（「4. 副作用(1)重大な副作用(4)虹彩色素沈着」の項参照）
- 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、痒痒感、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。
- 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- 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。

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ため、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン系点眼薬 イソプロピル 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

4. 副作用

国内臨床試験において、安全性解析対象例196例中23例(11.7%)に副作用が認められた。

主な副作用は、眼充血(結膜充血、毛様充血等)5例(2.6%)、眼刺激、眼の痒痒感、眼痛、霧視、角膜障害(角膜炎等)、眼の異物感が各3例(1.5%)等であった。

(1) 重大な副作用

- 喘息発作(頻度不明*)：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。
- 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。
- 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(頻度不明*)：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。
- 虹彩色素沈着(頻度不明*)：虹彩色素沈着があらわれることがあるので、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。〔2. 重要な基本的注意(4)〕の項参照)
- カルテオロール塩酸塩点眼液の類薬で、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。

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%未満	頻度不明*
眼	眼刺激、痒痒感、眼痛、眼充血(結膜充血、毛様充血等)、霧視、眼脂、結膜炎、角膜障害(角膜炎等)、眼瞼炎、視力障害、眼の異物感、眼の異常感、睫毛の異常(睫毛が濃く、太く、長くなる)	結膜濾胞、ぶどう膜炎、虹彩炎、角膜びらん、角膜浮腫、角膜沈着物、角膜混濁、眼瞼色素沈着、眼瞼部多毛、眼瞼浮腫、眼瞼発赤、眼瞼溝深化、接触性皮膚炎、羞明、前房細胞析出、流涙、黄斑浮腫(囊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1)}
循環器		徐脈、不整脈、動悸、胸痛、低血圧
呼吸器		呼吸困難、咳、鼻症状(くしゃみ、鼻水、鼻づまり)、咽喉頭症状(違和感等)
その他	下痢	頭痛、不快感、倦怠感、めまい、悪心、味覚異常(苦味等)、皮膚炎、発疹、痒痒感、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2)}

注1) カルテオロール塩酸塩点眼液において、無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用してあらわれることがあるので、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) カルテオロール塩酸塩点眼液の類薬で発現したとの報告がある。

*: カルテオロール塩酸塩点眼液又はラタノプロストにおいて報告がある副作用

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

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

- 投与経路：点眼用にのみ使用すること。
- 投与時：
 - 点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開眼し結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫した後開眼すること。
 - 点眼するとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
 - 点眼するとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。

9. その他の注意

- 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。
- ラタノプロストをサルに静脈内投与(2 μ g/kg)すると一過性の気道抵抗の増加が起こった。しかし、臨床用量(1.5 μ g/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。

〔薬物動態〕

- 血漿中濃度
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⁾。
- 動物における眼組織移行
(参考：ウサギ)
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⁾。
- 薬物の肝酸化型代謝に関与するシトクローム P450 分子種
カルテオロール：主としてCYP2D6⁴⁾

〔臨床成績〕

1. 第Ⅲ相検証試験（ラタノプロスト対照比較試験）

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者（238例）を対象に、ラタノプロスト点眼液0.005%を対照薬とした検証試験において、導入期にラタノプロストを両眼に4週間点眼後、評価期に本剤又は対照薬を両眼に8週間点眼した時、本剤は対照薬に比べ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1）。眼圧の推移を図1に示す⁵⁾。

表1 眼圧下降値の比較（FAS、LOCF）

	例数	ベースライン 眼圧値	8週間後 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 [0.7, 1.8]
対照薬	118	20.0±1.9	18.4±2.7	1.6±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

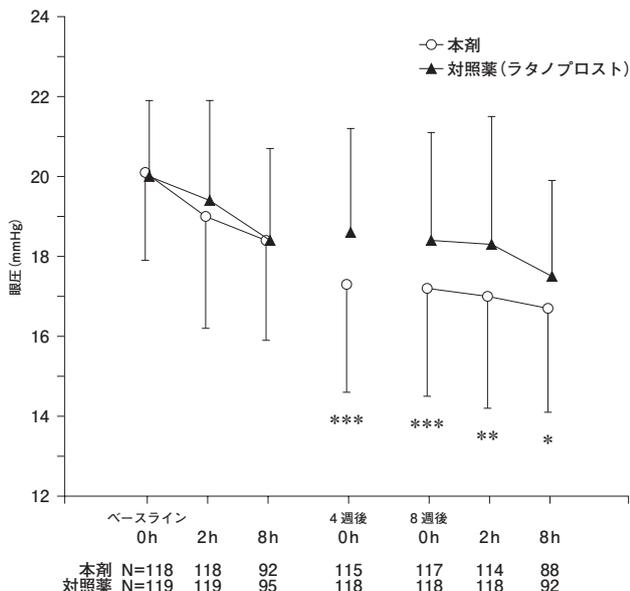


図1 眼圧の推移（FAS、LOCF）

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）

2. 第Ⅲ相検証試験（カルテオロール塩酸塩対照比較試験）

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（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）とした検証試験において、導入期にカルテオロール塩酸塩を両眼に4週間点眼後、評価期に本剤、対照薬又は参照薬を両眼に8週間点眼した時、本剤は対照薬に比べ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2）。眼圧の推移を図2に示す⁶⁾。

表2 眼圧下降値の比較（FAS、LOCF）

	例数	ベースライン 眼圧値	8週間後 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 [1.3, 2.5]
対照薬	77	19.9±2.4	18.2±2.7	1.6±1.9	
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

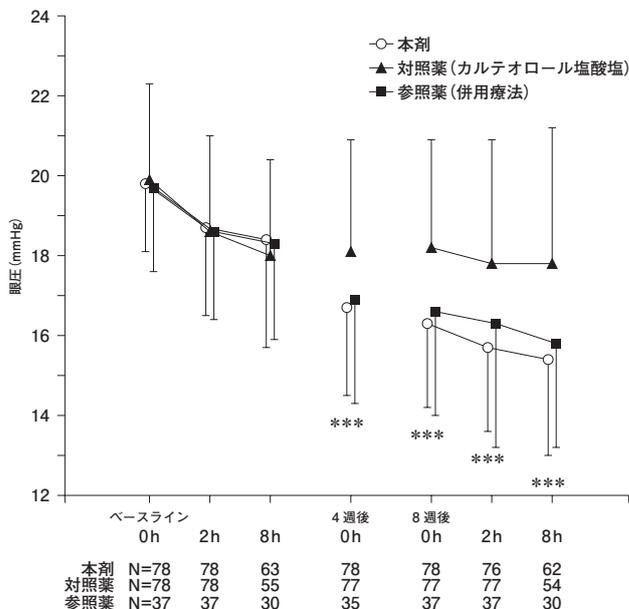


図2 眼圧の推移（FAS、LOCF）

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）

〔薬効薬理〕

1. 眼圧下降作用

(1) カルテオロール塩酸塩

- 1) 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⁷⁾。
- 2) 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⁸⁾。
- 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0.1～2%液点眼により眼圧上昇の有意な抑制が認められている⁸⁾。
- 4) 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⁸⁾。

(2) ラタノプロスト

カニ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⁹⁾。

2. 作用機序

(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¹⁰⁾。健康成人におけるフルオロフォトメトリー試験¹¹⁾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¹²⁾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。

(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_{2α}誘導体である。カニクイザルを用いた試験¹³⁾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¹⁴⁾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。

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量の指標となるMean blur rate (MBR) 値の有意な増加が認められている¹⁵⁾。



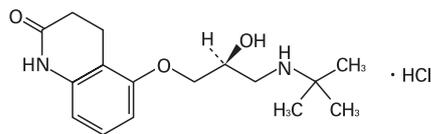
[有効成分に関する理化学的知見]

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*RS*)-3-(1,1-Dimethylethyl) amino-2-hydroxypropyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrochloride

構造式：



及び鏡像異性体

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。

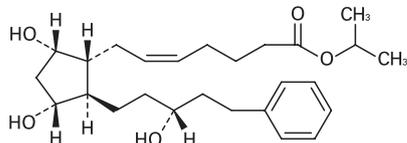
融点：約277°C(分解)

2. ラタノプロスト

一般名：ラタノプロスト〔Latanoprost (JAN)〕

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

構造式：



分子式：C₂₆H₄₀O₅

分子量：432.59

性状：微黄色～黄色の粘稠性のある液である。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。

[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。

[包装]

ミケルナ配合点眼液：2.5mL×10本

[主要文献及び文献請求先]

主要文献

- 1) Stewart, W. C. et al. : Am. J. Ophthalmol., 131(3), 339-344, 2001
- 2) Herndon, L. W. et al. : Arch. Ophthalmol., 120(6), 847-849, 2002
- 3) 社内資料(薬物動態試験)
- 4) Kudo, S. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 52(6), 479-485, 1997
- 5) 社内資料(ラタノプロスト点眼液との比較試験)
- 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)
- 7) 社内資料(ウサギにおける眼圧上昇抑制作用)
- 8) 渡辺耕三ほか：応用薬理, 26(1), 1-8, 1983
- 9) Serle, J. B. et al. : Jpn. J. Ophthalmol., 42(2), 95-100, 1998
- 10) Yabuuchi, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 24(6), 853-861, 1974
- 11) 新家真ほか：日本眼科学会雑誌, 84(12), 2085-2091, 1980
- 12) 松生俊和ほか：眼科臨床医報, 77(10), 1654-1657, 1983
- 13) Stjernschantz, J. et al. : Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res., 23, 513-518, 1995
- 14) 高松倫也ほか：新薬と臨床, 45(1), 76-82, 1996
- 15) 梅田和志ほか：あたらしい眼科, 30(3), 405-408, 2013

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

品川グラウンドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414



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

1.8.2 「効能・効果」, 「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠

1.8.2.1 「効能・効果」及びその設定根拠

[効能・効果]

緑内障, 高眼圧症

《効能・効果に関連する使用上の注意》

原則として, 単剤での治療を優先すること。

1.8.2.1.1 「効能・効果」の設定根拠

OPC-1085EL 点眼液 (以下, 本剤) はカルテオロール塩酸塩及びラタノプロストを有効成分とする配合点眼液である。本剤の有効性は, 1085EL-002 試験 (以下, 002 試験) 及び 1085EL-003 試験 (以下, 003 試験) で検討した。本剤の長期点眼時の有効性は, ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査から考察した。

(1) 002 試験

原発開放隅角緑内障 (広義) 又は高眼圧症患者を対象として, 本剤の有効性及び安全性を, ラタノプロスト点眼液 0.005% (以下, ラタノプロスト点眼液) を対照に, 多施設共同, 実薬対照, 無作為化, 単盲検 (評価者盲検), 並行群間比較試験で検討した。導入期としてラタノプロスト点眼液を 4 週間点眼した後, 評価期で本剤又は対照薬を 1 回 1 滴, 1 日 1 回, 8 週間点眼した。有効性の主要評価項目である点眼 8 週後の朝点眼前のベースライン眼圧からの眼圧下降値 (調整済み平均値 \pm 標準誤差, 以下同様) は, 本剤群 2.9 ± 0.2 mmHg, ラタノプロスト群 1.6 ± 0.2 mmHg, 眼圧下降値の群間差は 1.3 ± 0.3 mmHg (95%信頼区間: 0.7~1.8 mmHg) であり, OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降作用のラタノプロスト点眼液に対する優越性が検証された ($p < 0.0001$, 共分散分析, 以下同様)。副次的評価項目として設定した点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び朝 8 時間後のベースライン眼圧からの眼圧下降値は, 本剤群ではそれぞれ 2.1 ± 0.2 mmHg 及び 1.7 ± 0.2 mmHg, ラタノプロスト点眼群ではそれぞれ 1.0 ± 0.2 mmHg, 1.0 ± 0.2 mmHg であり, 眼圧下降値の群間差はそれぞれ 1.0 ± 0.3 mmHg (95%信頼区間: 0.5~1.6 mmHg) 及び 0.7 ± 0.3 mmHg (95%信頼区間: 0.2~1.3 mmHg) であった (それぞれ $p = 0.0003$ 及び $p = 0.0108$)。点眼 8 週後の朝点眼前, 朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後のいずれの時間帯においても, 本剤の有効性が確認された。

(2) 003 試験

原発開放隅角緑内障 (広義) 又は高眼圧症患者を対象として, 本剤の有効性及び安全性を, カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2% (以下, カルテオロール LA 点眼液) を対照に, 多施設共同, 実薬対照, 無作為化, 二重盲検, 並行群間比較試験で検討した。導入期としてカルテオロール LA 点眼液を 4 週間点眼した後, 評価期に本剤, 対照薬又は参照薬 (ラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液の併用療法) を 1 回 1 滴, 1 日 1 回, 8 週間点眼した。有効性の主要

評価項目である点眼 8 週後の朝点眼前のベースラインからの眼圧下降値（調整済み平均値 ± 標準誤差，以下同様）は，本剤群 3.5 ± 0.2 mmHg，カルテオロール LA 群 1.6 ± 0.2 mmHg，眼圧下降値の群間差は 1.9 ± 0.3 mmHg（95%信頼区間：1.3～2.5 mmHg）であり，OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降作用のカルテオロール LA 点眼液に対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ ，共分散分析，以下同様）。副次的評価項目として設定した点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び朝 8 時間後のベースライン眼圧からの眼圧下降値は，本剤群ではそれぞれ 2.9 ± 0.2 mmHg 及び 3.0 ± 0.3 mmHg，カルテオロール LA 群ではそれぞれ 0.8 ± 0.2 mmHg， 0.3 ± 0.3 mmHg であり，眼圧下降値の群間差はそれぞれ 2.1 ± 0.3 mmHg（95%信頼区間：1.6～2.7 mmHg）及び 2.7 ± 0.4 mmHg（95%信頼区間：1.9～3.5 mmHg）であった（いずれも $p < 0.0001$ ）。また，参照群として設定した併用療法の点眼 8 週後の眼圧下降値は，朝点眼前 3.1 ± 0.3 mmHg（調整済み平均値 ± 標準誤差，以下同様），朝点眼 2 時間後 2.3 ± 0.3 mmHg，朝点眼 8 時間後 2.5 ± 0.4 mmHg であった。朝点眼前の眼圧下降値の群間差（本剤－併用療法）は 0.4 ± 0.4 mmHg（95%信頼区間：-0.4～1.1 mmHg）であり，同程度であった（共分散分析）。点眼 8 週後の朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後のいずれの時間帯においても，本剤の有効性が確認された。

(3) 長期点眼時の有効性

本剤を用いた長期点眼試験は実施しなかった。本剤の長期点眼時の有効性は，ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査における，ミケラン®LA 点眼液 2%とラタノプロスト点眼液の併用成績（資料番号 5.3.6-03）から考察した。当該長期特定使用成績調査における，ラタノプロスト併用下でのミケラン®LA 点眼液 2%の眼圧下降作用を検討したところ，ミケラン®LA 点眼液 2%点眼開始以降の眼圧下降値は，点眼開始 12 ヶ月後 1.84 ± 3.15 mmHg（平均値 ± 標準偏差）であり，1 年間安定した眼圧下降が確認された。この結果から，本剤は，長期点眼時においても，緑内障及び高眼圧症患者に対して有効性を発揮すると考察された。

以上の結果及び考察から，本剤の緑内障及び高眼圧症に対する有効性が確認されたと判断し，効能・効果を「緑内障，高眼圧症」と設定した。

1.8.2.1.2 「効能・効果に関連する使用上の注意」の設定根拠

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

1.8.2.2 「用法・用量」及びその設定根拠

〔用法・用量〕

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》

- (1) 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（2）」の項参照）
- (2) 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。

1.8.2.2.1 「用法・用量」の設定根拠

既承認のカルテオロール塩酸塩点眼液は、ミケラン[®]点眼液及びミケラン[®]LA 点眼液共に 1%と 2%の 2 種類の製剤があり、それらの用法・用量は、1%製剤で十分な効果が得られない場合に、2%製剤を用いることとなっている。配合点眼液治療の対象となる主な患者層は、単剤治療では眼圧下降が不十分な患者であることから、眼圧下降が最大かつ長時間発揮されるようにする必要があると考え、本剤のカルテオロール塩酸塩濃度は 2%とした。ラタノプロスト濃度は既承認のキサラタン[®]点眼液の製剤が 0.005%であるためこれを選択した。

本剤にはカルテオロール塩酸塩の眼圧下降作用の持続化剤として、1 日 1 回点眼製剤であるミケラン[®]LA 点眼液と同濃度の 1%アルギン酸を添加していること、及びラタノプロスト点眼液の承認された用法が 1 回 1 滴、1 日 1 回であることから、本剤の検証試験の用法・用量を、1 回 1 滴、1 日 1 回と設定し、有効性及び安全性を確認した。

患者を対象とした本剤の臨床試験において、002 試験及び 003 試験ではそれぞれラタノプロスト点眼液及びカルテオロール LA 点眼液に対する本剤の優越性が検証され、003 試験ではラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液の併用療法と同程度の眼圧下降作用が確認された。

健康成人を対象とした 1085EL-■■■-001 試験及び 1085EL-■■■-004 試験並びに患者を対象とした 002 試験及び 003 試験において、本剤の安全性について特段の懸念は認められなかった。以上の通り、臨床試験の結果から、設定した用法・用量の妥当性が確認された。

本剤の長期安全性試験は実施していない。本剤の長期点眼時の安全性は、ミケラン[®]LA 点眼液の長期特定使用成績調査の成績から考察した。当該長期特定使用成績調査における、ミケラン[®]LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の併用の成績（資料番号 5.3.6-03）を検討したところ、安全性について特段の懸念はみられなかった。

以上のことから、設定した用法及び用量が適切であると判断した。

1.8.2.2.2 「用法・用量に関連する使用上の注意」の設定根拠

(1) は本剤がカルテオロール塩酸塩の持続化剤としてアルギン酸を用いていることから、ミケラン[®]LA 点眼液の添付文書を参考に設定した。

(2) は本剤の有効成分として含有されるラタノプロスト点眼液の用法・用量に関連する使用上の注意を記載した。ラタノプロストの海外の臨床試験において、1 日 2 回点眼した場合、点眼日数の増加に伴って眼圧下降作用の減弱がみられたとの報告がある。

1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

本剤の非臨床試験成績及び臨床試験成績をもとに類薬の使用上の注意を参考として、平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号薬務局長通知並びに平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号薬務局長通知に準拠

し、下記のように設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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〔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、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〔β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、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 	<p>1 及び 2 はミケラン[®]LA 点眼液の添付文書を参考に設定した。 3 はミケラン[®]LA 点眼液及びキサラタン[®]点眼液の添付文書を参考に、本剤の安全性を考慮して設定した。</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (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。〕 (5) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者〔嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。〕 (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。〕 (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。〕 (8) 妊婦、産婦、授乳婦等〔「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 	<p>(1)～(4)は、ミケラン[®]LA 点眼液の添付文書を参考に設定した。 (5)～(8)はキサラタン[®]点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤は 1 mL 中にカルテオロール塩酸塩 20 mg 及びラタノプロスト 50 μg を含む配合点眼液であり、カルテオロール塩酸塩とラタノプロスト双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。 (2) 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。 (3) 全身的に吸収される可能性があり、β 遮断薬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。 (4) 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、 	<p>(1)はカルテオロール塩酸塩とラタノプロストの両成分に留意する必要があることを注意喚起するために設定した。 (2)は本剤がカルテオロール塩酸塩の持続化剤としてアルギン酸を用いていることから、ミケラン[®]LA 点眼液の添付文書を参考に設定した。 (3)はミケラン[®]LA 点眼液の添付文書を参考に設定した。 (4)はキサラタン[®]点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠																		
<p>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。〔「4. 副作用 (1) 重大な副作用 4) 虹彩色素沈着」の項参照〕</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は，使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。</p> <p>(7) 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。</p>	<p>(5)はキサラタン[®]点眼液の添付文書を参考に設定した。</p> <p>(6)は本剤の臨床試験の対象に閉塞隅角緑内障患者が含まれていなかったことから，設定した。</p> <p>(7)はキサラタン[®]点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>																		
<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="197 752 932 1532"> <thead> <tr> <th data-bbox="197 752 456 786">薬剤名等</th> <th data-bbox="456 752 732 786">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="732 752 932 786">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="197 786 456 916">β遮断剤 （全身投与）</td> <td data-bbox="456 786 732 916">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。</td> <td data-bbox="732 786 932 916">相加的にβ遮断作用を増強させる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="197 916 456 1046">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</td> <td data-bbox="456 916 732 1046">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。</td> <td data-bbox="732 916 932 1046">相加的に交感神経抑制作用を増強させる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="197 1046 456 1207">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</td> <td data-bbox="456 1046 732 1207">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。</td> <td data-bbox="732 1046 932 1207">相互に作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="197 1207 456 1368">アドレナリン</td> <td data-bbox="456 1207 732 1368">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。</td> <td data-bbox="732 1207 932 1368">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="197 1368 456 1532">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</td> <td data-bbox="456 1368 732 1532">眼圧上昇がみられたとの報告がある。</td> <td data-bbox="732 1368 932 1532">機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	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。	機序不明	<p>ミケラン[®]LA点眼液及びキサラタン[®]点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>
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。	機序不明																	
<p>4. 副作用 国内臨床試験において，安全性解析対象例 196 例中 23 例（11.7%）に副作用が認められた。 主な副作用は，眼充血（結膜充血，毛様充血等）5 例（2.6%），眼刺激，眼のそう痒感，眼痛，霧視，角膜障害（角膜炎等），眼の異物感が各 3 例（1.5%）等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 喘息発作（頻度不明*）：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。</p> <p>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。</p> <p>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（頻度不明*）：房室プロ</p>	<p>本剤の臨床試験で報告された副作用発現例数とその発現割合を記載した。また，主な副作用の発現例数と発現割合を記載した。</p> <p>(1)1)～3)及び5)はミケラン[®]LA点眼液の添付文書を参考に記載した。</p> <p>4)はキサラタン[®]点眼液の添付文書を参考に記載した。</p>																		

使用上の注意（案）	設定の根拠															
<p>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。</p> <p>4) 虹彩色素沈着（頻度不明*）：虹彩色素沈着があらわれることがあるので、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。 〔2.重要な基本的注意(4)〕の項参照]</p> <p>5) カルテオロール塩酸塩点眼液の類薬で、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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="199 560 930 1301"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼</td> <td>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（角膜色素沈着、眼瞼部多毛、眼瞼炎等）、眼瞼炎、視力障害、眼の異物感、眼の異常感、睫毛の異常（睫毛が濃く、太く、長くなる）</td> <td>結膜濾胞、ぶどう膜炎、虹彩炎、角膜びらん、角膜浮腫、角膜沈着物、角膜混濁、眼瞼色素沈着、眼瞼部多毛、眼瞼浮腫、眼瞼発赤、眼瞼溝深化、接触性皮膚炎、羞明、前房細胞析出、流涙、黄斑浮腫（囊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1)}</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>徐脈、不整脈、動悸、胸痛、低血圧</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>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）</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>下痢</td> <td>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2)}</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) カルテオロール塩酸塩点眼液において、無水晶体眼又は眼底に病変のある患者等に長期連用してあらわれることがあるので、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。</p> <p>注2) カルテオロール塩酸塩点眼液の類薬で発現したとの報告がある。</p> <p>*：カルテオロール塩酸塩点眼液又はラタノプロストにおいて報告がある副作用</p>	種類/頻度	5%未満	頻度不明*	眼	眼刺激、そう痒感、眼痛、眼充血（結膜充血、毛様充血等）、霧視、眼脂、結膜炎、角膜障害（角膜色素沈着、眼瞼部多毛、眼瞼炎等）、眼瞼炎、視力障害、眼の異物感、眼の異常感、睫毛の異常（睫毛が濃く、太く、長くなる）	結膜濾胞、ぶどう膜炎、虹彩炎、角膜びらん、角膜浮腫、角膜沈着物、角膜混濁、眼瞼色素沈着、眼瞼部多毛、眼瞼浮腫、眼瞼発赤、眼瞼溝深化、接触性皮膚炎、羞明、前房細胞析出、流涙、黄斑浮腫（囊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1)}	循環器		徐脈、不整脈、動悸、胸痛、低血圧	呼吸器		呼吸困難、咳、鼻症状（くしゃみ、鼻水、鼻づまり）、咽喉頭症状（違和感等）	その他	下痢	頭痛、不快感、倦怠感、めまい、悪心、味覚異常（苦味等）、皮膚炎、発疹、そう痒感、関節痛、血糖値の低下、筋肉痛、こわばり（四肢等）、脱力感、抑うつ、重症筋無力症の増悪 ^{注2)}	<p>(2)は「5%未満」の副作用については、本剤の臨床試験成績を参考に記載した。なお、「5%以上」の副作用はなかった。「頻度不明」の副作用については、上記以外の副作用で、ミケラン®LA点眼液及びキサラタン®点眼液の添付文書に記載されているものを頻度不明として記載した。</p>
種類/頻度	5%未満	頻度不明*														
眼	眼刺激、そう痒感、眼痛、眼充血（結膜充血、毛様充血等）、霧視、眼脂、結膜炎、角膜障害（角膜色素沈着、眼瞼部多毛、眼瞼炎等）、眼瞼炎、視力障害、眼の異物感、眼の異常感、睫毛の異常（睫毛が濃く、太く、長くなる）	結膜濾胞、ぶどう膜炎、虹彩炎、角膜びらん、角膜浮腫、角膜沈着物、角膜混濁、眼瞼色素沈着、眼瞼部多毛、眼瞼浮腫、眼瞼発赤、眼瞼溝深化、接触性皮膚炎、羞明、前房細胞析出、流涙、黄斑浮腫（囊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1)}														
循環器		徐脈、不整脈、動悸、胸痛、低血圧														
呼吸器		呼吸困難、咳、鼻症状（くしゃみ、鼻水、鼻づまり）、咽喉頭症状（違和感等）														
その他	下痢	頭痛、不快感、倦怠感、めまい、悪心、味覚異常（苦味等）、皮膚炎、発疹、そう痒感、関節痛、血糖値の低下、筋肉痛、こわばり（四肢等）、脱力感、抑うつ、重症筋無力症の増悪 ^{注2)}														
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>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。</p>	<p>一般的な注意事項として設定した。</p>															
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。ラタノプロストは動物実験（妊娠ウサギ）における器官形成期投与試験において、臨床用量の約80倍量（5.0 µg/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た。〕</p> <p>(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。〔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）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>	<p>ミケラン®LA点眼液及びキサラタン®点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>															

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>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。〕</p>	<p>本剤の小児等への使用経験はなく，ミケラン[®]LA 点眼液及びキサラタン[®]点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>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，患眼を開瞼し結膜囊内に点眼し，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。 3) 点眼のとき，液が眼瞼皮膚等についた場合には，すぐにふき取ること。</p>	<p>(1)一般的な注意事項として設定した。 (2)の1)及び2)はミケラン[®]LA 点眼液の添付文書を参考に設定した。 (2)の 3)はキサラタン[®]点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>
<p>9. その他の注意 (1) 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。 (2) ラタノプロストをサルに静脈内投与（2 μg/kg）すると一過性の気道抵抗の増加が起こった。しかし，臨床用量（1.5 μg/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。</p>	<p>キサラタン[®]点眼液の添付文書を参考に設定した。</p>

1.9 一般的名称に係る文書

カルテオロール塩酸塩

[JAN]

昭和 50 年 6 月 18 日の医薬品名称調査会において一般名は「塩酸カルテオロール」と決定されたが、第 15 改正日本薬局方における日本名命名法の変更に伴い「カルテオロール塩酸塩」に変更された（平成 18 年 3 月 31 日 薬食審査発第 0331013 号 「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」）

一般的名称：（日本名） カルテオロール塩酸塩
（英 名） Carteolol Hydrochloride

化学名：

（日本名）

5-[(2RS)-3-(1,1-ジメチルエチル)アミノ-2-ヒドロキシプロピルオキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン 塩酸塩

（英 名）

5-[(2RS)-3-(1,1-Dimethylethyl)amino-2-hydroxypropyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one monohydrochloride

[INN]

Carteolol (RECOMMENDED-INN List 21, WHO Chronicle,1981,Vol.35,No.5 (November))

ラタノプロスト

[JAN]

平成 7 年 2 月 1 日 薬研第 19 号により通知された。

一般的名称：（日本名） ラタノプロスト
（英 名） latanoprost

化学名：

（日本名） (+)-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-[(3R)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル]シクロペンチル]-5-ヘプテン酸イソプロピルエステル

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

薬食審査発第 0331013 号
平成 18 年 3 月 31 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う
医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて

医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）については、平成 3 年 5 月 1 日薬発第 509 号厚生省薬務局長通知「医薬品の一般的名称の取扱いについて」及び平成 9 年 3 月 21 日薬発第 366 号厚生省薬務局長通知「国際一般名（INN）に収載された品目に係る医薬品の一般的名称の取扱いについて」をもってその命名申請等について定め、決定された JAN については、逐次、別途通知することとされているところである。今般、第 15 改正日本薬局方（以下「15 局」という。）における日本名命名法を変更したところであり、これに伴い、JAN についての取扱いを下記のとおりとすることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

記

1. 15 局に収載された医薬品の JAN について

別紙の 15 局における日本名命名法に従って命名された日本名（以下「新名称」という。）が、平成 18 年 3 月 31 日以前の JAN と異なるものについては、その JAN を 15 局にて規定した日本名に変更することとする。これにより、変更される JAN（日本名）及び JAN（英名）は別表 1 及び別表 2 のとおりである。なお、平成 18 年 3 月 31 日以前の JAN は、15 局別名として収載する。

また、承認申請等の取扱いについては、平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331016 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「第十五改正日本薬局方の制定に伴う医薬品製造販売承認申請書等の取扱いについて」7.（1）に準ずることとする。

2. 15局に収載されていない医薬品の JAN について

15局に収載されていない医薬品の JAN については、別紙の命名法に従い変更するものとする。ただし、当分の間、平成 18 年 3 月 31 日以前の JAN も従来どおり使用して差し支えないものとする。なお、新名称については別途通知することとする。

また、承認申請等の取扱いについては、上記 1. に準じること。ただし、新名称の通知が発出されるまでの間、新名称への切替え及び新名称での新規申請を行う場合は、事前に審査当局へ相談すること。

3. 今後 JAN を申請する際の手続等については、以下の通知を参照されたいこと。

- 平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の一般的名称の取扱いについて」
- 平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続等について」

(別 紙)

【第 15 改正日本薬局方における日本名命名法】

i) アミン誘導体の無機酸塩又は有機酸塩の場合は、「○○○***塩」と命名する。

<例>アクリルピシリン塩酸塩 (塩酸アクリルピシリン)
クロミフェンクエン酸塩 (クエン酸クロミフェン)

ii) 医薬品の活性本体が四級アンモニウムであり、その無機塩が医薬品の場合は、「○○○***化物」と命名する。

<例>アンベノニウム塩化物 (塩化アンベノニウム)
エコチオパートヨウ化物 (ヨウ化エコチオパート)

iii) 活性本体がアルコール誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬である場合は、「○○○***エステル」と命名する。

<例>ヒドロコルチゾン酪酸エステル (酪酸ヒドロコルチゾン)
エストラジオール安息香酸エステル (安息香酸エストラジオール)

iv) 活性本体がカルボン酸誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬でありかつエステル置換基の短縮名が INN で定められている場合は、カルボン酸誘導体の名称「○○○」と、エステル置換基の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○ △△△」とする。

<例>セフロキシム アキセチル (セフロキシムアキセチル)
セフテラム ピボキシル (セフテラムピボキシル)

v) 水和物の場合は、「○○○水和物」と表記する。ただし、一水和物でない場合であっても水和物の数は表記しない。結晶水を有しない場合は、「無水」を表記しない。なお、複数の水和物が存在する場合において、水和物の数の表記は個別に検討する。

<例>アンピシリン水和物 (アンピシリン)
ピペミド酸水和物 (ピペミド酸三水和物)

vi) 活性本体の包接体が原薬である場合は、ゲストである活性本体の名称「○○○」とホスト化合物の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○ △△△」とする。

<例>アルプロスタジル アルファデクス (アルプロスタジルアルファデクス)
リマプロスト アルファデクス (リマプロストアルファデクス)

※<例>に掲げた医薬品名の () 内の名称は、現行の JAN (第十四改正日本薬局方の日本名) を表す。

別表1 15局に掲載された医薬品のJAN日本名新旧対照表

	旧 JAN (14局日本名)		新 JAN (15局日本名)
1	塩酸アクラルピシン	→	アクラルピシン塩酸塩
2	アクリノール	→	アクリノール水和物
3	硫酸アストロマイシン	→	アストロマイシン硫酸塩
4	アスポキシシリン	→	アスポキシシリン水和物
5	塩酸アセプトロール	→	アセプトロール塩酸塩
6	エピネフリン	→	アドレナリン
7	硫酸アトロピン	→	アトロピン硫酸塩水和物
8	塩酸アヘンアルカロイド	→	アヘンアルカロイド塩酸塩
9	塩酸アマンタジン	→	アマンタジン塩酸塩
10	硫酸アミカシン	→	アミカシン硫酸塩
11	塩酸アミトリプチリン	→	アミトリプチリン塩酸塩
12	アミノフィリン	→	アミノフィリン水和物
13	アモキシシリン	→	アモキシシリン水和物
14	アルプロスタジルアルファデクス	→	アルプロスタジル アルファデクス
15	酒石酸アリメマジン	→	アリメマジン酒石酸塩
16	塩酸L-アルギニン	→	L-アルギニン塩酸塩
17	塩酸アルプレノロール	→	アルプレノロール塩酸塩
18	硫酸アルベカシン	→	アルベカシン硫酸塩
19	塩酸アロチノロール	→	アロチノロール塩酸塩
20	アンピシリン	→	アンピシリン水和物
21	塩化アンベノニウム	→	アンベノニウム塩化物
22	硫酸イセパマイシン	→	イセパマイシン硫酸塩
23	l-塩酸イソプレナリン	→	l-イソプレナリン塩酸塩
24	塩酸イダルピシン	→	イダルピシン塩酸塩
25	酒石酸イフェンプロジル	→	イフェンプロジル酒石酸塩
26	臭化イプラトロピウム	→	イプラトロピウム臭化物水和物
27	塩酸イミプラミン	→	イミプラミン塩酸塩
28	イミペネム	→	イミペネム水和物
29	塩酸インデノロール	→	インデノロール塩酸塩
30	ヨウ化エコチオパート	→	エコチオパートヨウ化物
31	安息香酸エストラジオール	→	エストラジオール安息香酸エステル
32	塩酸エタンブトール	→	エタンブトール塩酸塩

33	塩酸 L-エチルシステイン	→	L-エチルシステイン塩酸塩
34	塩酸エチルモルヒネ	→	エチルモルヒネ塩酸塩水和物
35	塩酸エチレフリン	→	エチレフリン塩酸塩
36	エデト酸ナトリウム	→	エデト酸ナトリウム水和物
37	塩化エドロホニウム	→	エドロホニウム塩化物
38	エノキサシン	→	エノキサシン水和物
39	塩酸エピルピシン	→	エピルピシン塩酸塩
40	塩酸エフェドリン	→	エフェドリン塩酸塩
41	塩酸エペリゾン	→	エペリゾン塩酸塩
42	エチルコハク酸エリスロマイシン	→	エリスロマイシンエチルコハク酸エステル
43	ステアリン酸エリスロマイシン	→	エリスロマイシンステアリン酸塩
44	ラクトビオン酸エリスロマイシン	→	エリスロマイシンラクトビオン酸塩
45	酒石酸エルゴタミン	→	エルゴタミン酒石酸塩
46	マレイン酸エルゴメトリン	→	エルゴメトリンマレイン酸塩
47	塩化カルシウム	→	塩化カルシウム水和物
48	硫酸エンビオマイシン	→	エンビオマイシン硫酸塩
49	ヨウ化オキサピウム	→	オキサピウムヨウ化物
50	塩酸オキシコドン	→	オキシコドン塩酸塩水和物
51	塩酸オキシテトラサイクリン	→	オキシテトラサイクリン塩酸塩
52	塩酸オキシブプロカイン	→	オキシブプロカイン塩酸塩
53	塩酸オクスプレノロール	→	オクスプレノロール塩酸塩
54	硫酸オルシプレナリン	→	オルシプレナリン硫酸塩
55	カイニン酸	→	カイニン酸水和物
56	一硫酸カナマイシン	→	カナマイシン一硫酸塩
57	硫酸カナマイシン	→	カナマイシン硫酸塩
58	カフェイン	→	カフェイン水和物
59	メシル酸ガベキサート	→	ガベキサートメシル酸塩
60	メシル酸カモスタット	→	カモスタットメシル酸塩
61	塩酸カルテオロール	→	カルテオロール塩酸塩
62	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	→	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物
63	カルビドパ	→	カルビドパ水和物
64	アセチルキタサマイシン	→	キタサマイシン酢酸エステル
65	酒石酸キタサマイシン	→	キタサマイシン酒石酸塩

66	硫酸キニジン	→	キニジン硫酸塩水和物
67	エチル炭酸キニーネ	→	キニーネエチル炭酸エステル
68	塩酸キニーネ	→	キニーネ塩酸塩水和物
69	硫酸キニーネ	→	キニーネ硫酸塩水和物
70	酢酸グアナベンズ	→	グアナベンズ酢酸塩
71	硫酸グアネチジン	→	グアネチジン硫酸塩
72	クエン酸	→	クエン酸水和物
73	クエン酸ナトリウム	→	クエン酸ナトリウム水和物
74	塩酸クリンダマイシン	→	クリンダマイシン塩酸塩
75	リン酸クリンダマイシン	→	クリンダマイシンリン酸エステル
76	グルコン酸カルシウム	→	グルコン酸カルシウム水和物
77	フマル酸クレマスチン	→	クレマスチンフマル酸塩
78	塩酸クロカプラミン	→	クロカプラミン塩酸塩水和物
79	クロキサシリンナトリウム	→	クロキサシリンナトリウム水和物
80	塩酸クロコナゾール	→	クロコナゾール塩酸塩
81	塩酸クロニジン	→	クロニジン塩酸塩
82	塩酸クロフェダノール	→	クロフェダノール塩酸塩
83	塩酸クロペラスチン	→	クロペラスチン塩酸塩
84	クエン酸クロミフェン	→	クロミフェンクエン酸塩
85	塩酸クロミプラミン	→	クロミプラミン塩酸塩
86	コハク酸クロラムフェニコールナトリウム	→	クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム
87	パルミチン酸クロラムフェニコール	→	クロラムフェニコールパルミチン酸エステル
88	マレイン酸クロルフェニラミン	→	クロルフェニラミンマレイン酸塩
89	<i>d</i> -マレイン酸クロルフェニラミン	→	<i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩
90	カルバミン酸クロルフェネシン	→	クロルフェネシンカルバミン酸エステル
91	塩酸クロルプロマジン	→	クロルプロマジン塩酸塩
92	塩酸クロルヘキシジン	→	クロルヘキシジン塩酸塩
93	酢酸クロルマジノン	→	クロルマジノン酢酸エステル
94	塩酸ケタミン	→	ケタミン塩酸塩
95	フマル酸ケトチフェン	→	ケトチフェンフマル酸塩
96	硫酸ゲンタマイシン	→	ゲンタマイシン硫酸塩
97	塩酸コカイン	→	コカイン塩酸塩

98	リン酸コデイン	→	コデインリン酸塩水和物
99	酢酸ゴナドレリン	→	ゴナドレリン酢酸塩
100	硫酸コリスチン	→	コリスチン硫酸塩
101	酢酸コルチゾン	→	コルチゾン酢酸エステル
102	酢酸ナトリウム	→	酢酸ナトリウム水和物
103	サッカリンナトリウム	→	サッカリンナトリウム水和物
104	硫酸サルブタモール	→	サルブタモール硫酸塩
105	クエン酸ジエチルカルバマジン	→	ジエチルカルバマジンクエン酸塩
106	ジクロキサシリンナトリウム	→	ジクロキサシリンナトリウム水和物
107	塩酸シクロペントラート	→	シクロペントラート塩酸塩
108	シクロホスファミド	→	シクロホスファミド水和物
109	臭化ジスチグミン	→	ジスチグミン臭化物
110	硫酸シソマイシン	→	シソマイシン硫酸塩
111	メシル酸ジヒドロエルゴタミン	→	ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
112	メシル酸ジヒドロエルゴトキシシン	→	ジヒドロエルゴトキシシンメシル酸塩
113	リン酸ジヒドロコデイン	→	ジヒドロコデインリン酸塩
114	塩酸ジフェニドール	→	ジフェニドール塩酸塩
115	塩酸ジフェンヒドラミン	→	ジフェンヒドラミン塩酸塩
116	塩酸ジブカイン	→	ジブカイン塩酸塩
117	塩酸シプロヘプタジン	→	シプロヘプタジン塩酸塩水和物
118	硫酸ジベカシン	→	ジベカシン硫酸塩
119	リン酸ジメモルファン	→	ジメモルファンリン酸塩
120	プロピオン酸ジョサマイシン	→	ジョサマイシンプロピオン酸エステル
121	塩酸ジラゼプ	→	ジラゼプ塩酸塩水和物
122	塩酸ジルチアゼム	→	ジルチアゼム塩酸塩
123	塩化スキサメトニウム	→	スキサメトニウム塩化物水和物
124	スクラルファート	→	スクラルファート水和物
125	臭化水素酸スコポラミン	→	スコポラミン臭化水素酸塩水和物
126	硫酸ストレプトマイシン	→	ストレプトマイシン硫酸塩
127	アセチルスピラマイシン	→	スピラマイシン酢酸エステル
128	塩酸スペクチノマイシン	→	スペクチノマイシン塩酸塩水和物
129	トシル酸スルタミシリン	→	スルタミシリントシル酸塩
130	スルピリン	→	スルピリン水和物
131	スルファモノメトキシシン	→	スルファモノメトキシシン水和物
132	下垂体性性腺刺激ホルモン	→	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン

133	胎盤性性腺刺激ホルモン	→	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
134	塩酸セトラキサート	→	セトラキサート塩酸塩
135	塩酸セフェピム	→	セフェピム塩酸塩水和物
136	塩酸セフォゾプラン	→	セフォゾプラン塩酸塩
137	塩酸セフォチアム	→	セフォチアム塩酸塩
138	塩酸セフォチアムヘキセチル	→	セフォチアム ヘキセチル塩酸塩
139	塩酸セフカペン ピボキシル	→	セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物
140	セフトジジム	→	セフトジジム水和物
141	セフチブテン	→	セフチブテン水和物
142	セフテラムピボキシル	→	セフテラム ピボキシル
143	セフトリアキソンナトリウム	→	セフトリアキソンナトリウム水和物
144	硫酸セフピロム	→	セフピロム硫酸塩
145	セフポドキシムプロキセチル	→	セフポドキシム プロキセチル
146	セフミノクスナトリウム	→	セフミノクスナトリウム水和物
147	塩酸セフメノキシム	→	セフメノキシム塩酸塩
148	セフロキサジン	→	セフロキサジン水和物
149	セフロキシムアキセチル	→	セフロキシム アキセチル
150	酢酸フタル酸セルロース	→	セラセフェート
151	セスキオレイン酸ソルビタン	→	ソルビタンセスキオレイン酸エステル
152	塩酸ダウノルビシン	→	ダウノルビシン塩酸塩
153	塩酸タムスロシン	→	タムスロシン塩酸塩
154	塩酸タランピシリン	→	タランピシリン塩酸塩
155	炭酸ナトリウム	→	炭酸ナトリウム水和物
156	ダントロレンナトリウム	→	ダントロレンナトリウム水和物
157	塩酸チアミン	→	チアミン塩化物塩酸塩
158	硝酸チアミン	→	チアミン硝化物
159	塩酸チアラミド	→	チアラミド塩酸塩
160	塩酸チオリダジン	→	チオリダジン塩酸塩
161	チオ硫酸ナトリウム	→	チオ硫酸ナトリウム水和物
162	塩酸チクロピジン	→	チクロピジン塩酸塩
163	塩酸チザニジン	→	チザニジン塩酸塩
164	ヒベンズ酸チペピジン	→	チペピジンヒベンズ酸塩
165	臭化チメピジウム	→	チメピジウム臭化物水和物
166	マレイン酸チモロール	→	チモロールマレイン酸塩

167	塩化ツボクラリン	→	ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物
168	塩酸ツロブテロール	→	ツロブテロール塩酸塩
169	臭化水素酸デキストルメトルファン	→	デキストルメトルファン臭化水素酸塩水和物
170	エナント酸テストステロン	→	テストステロンエナント酸エステル
171	プロピオン酸テストステロン	→	テストステロンプロピオン酸エステル
172	塩酸テトラカイン	→	テトラカイン塩酸塩
173	塩酸テトラサイクリン	→	テトラサイクリン塩酸塩
174	メシル酸デフェロキサミン	→	デフェロキサミンメシル酸塩
175	塩酸デメチルクロールテトラサイクリン	→	デメチルクロールテトラサイクリン塩酸塩
176	硫酸テルブタリン	→	テルブタリン硫酸塩
177	塩酸ドキサプラム	→	ドキサプラム塩酸塩水和物
178	塩酸ドキシサイクリン	→	ドキシサイクリン塩酸塩水和物
179	塩酸ドキシソルビシン	→	ドキシソルビシン塩酸塩
180	コハク酸トコフェロールカルシウム	→	トコフェロールコハク酸エステルカルシウム
181	酢酸トコフェロール	→	トコフェロール酢酸エステル
182	ニコチン酸トコフェロール	→	トコフェロールニコチン酸エステル
183	塩酸トドララジン	→	トドララジン塩酸塩水和物
184	塩酸ドパミン	→	ドパミン塩酸塩
185	塩酸ドブタミン	→	ドブタミン塩酸塩
186	塩酸トリヘキシフェニジル	→	トリヘキシフェニジル塩酸塩
187	塩酸トリメタジジン	→	トリメタジジン塩酸塩
188	塩酸トリメトキノール	→	トリメトキノール塩酸塩水和物
189	マレイン酸トリメブチン	→	トリメブチンマレイン酸塩
190	塩酸トルペリゾン	→	トルペリゾン塩酸塩
191	塩酸ナファゾリン	→	ナファゾリン塩酸塩
192	硝酸ナファゾリン	→	ナファゾリン硝酸塩
193	塩酸ナロキソン	→	ナロキソン塩酸塩
194	塩酸ニカルジピン	→	ニカルジピン塩酸塩
195	乳酸カルシウム	→	乳酸カルシウム水和物
196	乳糖	→	乳糖水和物
197	メチル硫酸ネオスチグミン	→	ネオスチグミンメチル硫酸塩
198	硫酸ネチルマイシン	→	ネチルマイシン硫酸塩

199	塩酸ノスカピン	→	ノスカピン塩酸塩水和物
200	ノルエピネフリン	→	ノルアドレナリン
201	塩酸ノルトリプチリン	→	ノルトリプチリン塩酸塩
202	塩酸バカンピシリン	→	バカンピシリン塩酸塩
203	塩酸パパベリン	→	パパベリン塩酸塩
204	硫酸バメタン	→	バメタン硫酸塩
205	パラアミノサリチル酸カルシウム	→	パラアミノサリチル酸カルシウム水和物
206	臭化パンクロニウム	→	パンクロニウム臭化物
207	塩酸バンコマイシン	→	バンコマイシン塩酸塩
208	ピコスルファートナトリウム	→	ピコスルファートナトリウム水和物
209	塩酸ヒドララジン	→	ヒドララジン塩酸塩
210	塩酸ヒドロキシジン	→	ヒドロキシジン塩酸塩
211	パモ酸ヒドロキシジン	→	ヒドロキシジンパモ酸塩
212	酢酸ヒドロキシコバラミン	→	ヒドロキシコバラミン酢酸塩
213	塩酸ヒドロコタルニン	→	ヒドロコタルニン塩酸塩水和物
214	コハク酸ヒドロコルチゾン	→	ヒドロコルチゾンコハク酸エステル
215	コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム	→	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム
216	酢酸ヒドロコルチゾン	→	ヒドロコルチゾン酢酸エステル
217	酪酸ヒドロコルチゾン	→	ヒドロコルチゾン酪酸エステル
218	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム	→	ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム
219	塩酸ピブメシリナム	→	ピブメシリナム塩酸塩
220	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	→	ヒプロメロースフタル酸エステル
221	ピペミド酸三水和物	→	ピペミド酸水和物
222	アジピン酸ピペラジン	→	ピペラジンアジピン酸塩
223	リン酸ピペラジン	→	ピペラジンリン酸塩水和物
224	塩酸ビペリデン	→	ビペリデン塩酸塩
225	パモ酸ピランテル	→	ピランテルパモ酸塩
226	塩酸ピリドキシシ	→	ピリドキシシ塩酸塩
227	臭化ピリドスチグミン	→	ピリドスチグミン臭化物
228	塩酸ピレンゼピン水和物	→	ピレンゼピン塩酸塩水和物
229	塩酸ピロカルピン	→	ピロカルピン塩酸塩

230	硫酸ビンクリスチン	→	ビンクリスチン硫酸塩
231	硫酸ビンブラスチン	→	ビンブラスチン硫酸塩
232	ファロペネムナトリウム	→	ファロペネムナトリウム水和物
233	塩酸フェニレフリン	→	フェニレフリン塩酸塩
234	クエン酸フェンタニル	→	フェンタニルクエン酸塩
235	塩酸ブクモロール	→	ブクモロール塩酸塩
236	臭化ブチルスコポラミン	→	ブチルスコポラミン臭化物
237	臭化ブトロピウム	→	ブトロピウム臭化物
238	塩酸ブナゾシン	→	ブナゾシン塩酸塩
239	塩酸ブフェトロール	→	ブフェトロール塩酸塩
240	塩酸ブプラノロール	→	ブプラノロール塩酸塩
241	硫酸フラジオマイシン	→	フラジオマイシン硫酸塩
242	プラステロン硫酸ナトリウム	→	プラステロン硫酸エステルナトリウム 水和物
243	塩酸フラボキサート	→	フラボキサート塩酸塩
244	塩酸フルスチアミン	→	フルスチアミン塩酸塩
245	エナント酸フルフェナジン	→	フルフェナジンエナント酸エステル
246	塩酸フルラゼパム	→	フルラゼパム塩酸塩
247	塩酸ブレオマイシン	→	ブレオマイシン塩酸塩
248	硫酸ブレオマイシン	→	ブレオマイシン硫酸塩
249	コハク酸プレドニゾロン	→	プレドニゾロンコハク酸エステル
250	酢酸プレドニゾロン	→	プレドニゾロン酢酸エステル
251	塩酸プロカイン	→	プロカイン塩酸塩
252	塩酸プロカインアミド	→	プロカインアミド塩酸塩
253	塩酸プロカテロール	→	プロカテロール塩酸塩水和物
254	塩酸プロカルバジン	→	プロカルバジン塩酸塩
255	マレイン酸プロクロルペラジン	→	プロクロルペラジンマレイン酸塩
256	硫酸プロタミン	→	プロタミン硫酸塩
257	酒石酸プロチレリン	→	プロチレリン酒石酸塩水和物
258	臭化プロパンテリン	→	プロパンテリン臭化物
259	塩酸プロプラノロール	→	プロプラノロール塩酸塩
260	塩酸ブロムヘキシシン	→	ブロムヘキシシン塩酸塩
261	塩酸プロメタジン	→	プロメタジン塩酸塩
262	メシル酸ブロモクリプチン	→	ブロモクリプチンメシル酸塩
263	ブロムワレリル尿素	→	ブロモバレリル尿素

264	硫酸ベカナマイシン	→	ベカナマイシン硫酸塩
265	プロピオン酸ベクロメタゾン	→	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
266	塩化ベタネコール	→	ベタネコール塩化物
267	メシル酸ベタヒスチン	→	ベタヒスチンメシル酸塩
268	吉草酸ベタメタゾン	→	ベタメタゾン吉草酸エステル
269	ジプロピオン酸ベタメタゾン	→	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
270	リン酸ベタメタゾンナトリウム	→	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム
271	塩酸ペチジン	→	ペチジン塩酸塩
272	塩酸ベニジピン	→	ベニジピン塩酸塩
273	硫酸ペプロマイシン	→	ペプロマイシン硫酸塩
274	塩酸ベラパミル	→	ベラパミル塩酸塩
275	マレイン酸ペルフェナジン	→	ペルフェナジンマレイン酸塩
276	塩化ベルベリン	→	ベルベリン塩化物水和物
277	塩化ベンザルコニウム	→	ベンザルコニウム塩化物
278	ベンジルペニシリンベンザチン	→	ベンジルペニシリンベンザチン水和物
279	塩化ベンゼトニウム	→	ベンゼトニウム塩化物
280	塩酸ベンセラジド	→	ベンセラジド塩酸塩
281	クエン酸ペントキシベリン	→	ペントキシベリンクエン酸塩
282	硫酸ペンブトロール	→	ペンブトロール硫酸塩
283	ホスホマイシンカルシウム	→	ホスホマイシンカルシウム水和物
284	臭化水素酸ホマトロピン	→	ホマトロピン臭化水素酸塩
285	塩酸ホモクロルシクリジン	→	ホモクロルシクリジン塩酸塩
286	硫酸ポリミキシン B	→	ポリミキシン B 硫酸塩
287	フマル酸ホルモテロール	→	ホルモテロールフマル酸塩水和物
288	塩酸マプロチリン	→	マプロチリン塩酸塩
289	マルトース	→	マルトース水和物
290	硫酸マイクロノマイシン	→	マイクロノマイシン硫酸塩
291	硝酸ミコナゾール	→	ミコナゾール硝酸塩
292	酢酸ミデカマイシン	→	ミデカマシン酢酸エステル
293	塩酸ミノサイクリン	→	ミノサイクリン塩酸塩
294	ムピロシンカルシウム 水和物	→	ムピロシンカルシウム水和物
295	塩酸メキシレチン	→	メキシレチン塩酸塩
296	塩酸メクロフェノキサート	→	メクロフェノキサート塩酸塩
297	塩酸メタンフェタミン	→	メタンフェタミン塩酸塩

298	<i>dl</i> -塩酸メチルエフェドリン	→	<i>dl</i> -メチルエフェドリン塩酸塩
299	マレイン酸メチルエルゴメトリン	→	メチルエルゴメトリンマレイン酸塩
300	メチルドパ	→	メチルドパ水和物
301	コハク酸メチルプレドニゾロン	→	メチルプレドニゾロンコハク酸エステル
302	臭化メチルベナクチジウム	→	メチルベナクチジウム臭化物
303	塩化メチルロザニリン	→	メチルロザニリン塩化物
304	エナント酸メテノロン	→	メテノロンエナント酸エステル
305	酢酸メテノロン	→	メテノロン酢酸エステル
306	酒石酸メトプロロール	→	メトプロロール酒石酸塩
307	塩酸メトホルミン	→	メトホルミン塩酸塩
308	塩酸メピバカイン	→	メピバカイン塩酸塩
309	塩酸メフロキン	→	メフロキン塩酸塩
310	臭化メペンゾラート	→	メペンゾラート臭化物
311	メルカプトプリン	→	メルカプトプリン水和物
312	メロペネム 三水和物	→	メロペネム水和物
313	塩酸モルヒネ	→	モルヒネ塩酸塩水和物
314	塩酸ラニチジン	→	ラニチジン塩酸塩
315	リシノプリル	→	リシノプリル水和物
316	塩酸L-リジン	→	L-リジン塩酸塩
317	塩化リゾチーム	→	リゾチーム塩酸塩
318	塩酸リトドリン	→	リトドリン塩酸塩
319	硫酸リボスタマイシン	→	リボスタマイシン硫酸塩
320	酪酸リボフラビン	→	リボフラビン酪酸エステル
321	リン酸リボフラビンナトリウム	→	リボフラビンリン酸エステルナトリウム
322	リマプロストアルファデクス	→	リマプロスト アルファデクス
323	硫酸亜鉛	→	硫酸亜鉛水和物
324	硫酸アルミニウムカリウム	→	硫酸アルミニウムカリウム水和物
325	硫酸鉄	→	硫酸鉄水和物
326	硫酸マグネシウム	→	硫酸マグネシウム水和物
327	塩酸リンコマイシン	→	リンコマイシン塩酸塩水和物
328	リン酸水素カルシウム	→	リン酸水素カルシウム水和物
329	リン酸水素ナトリウム	→	リン酸水素ナトリウム水和物

330	リン酸二水素カルシウム	→	リン酸二水素カルシウム水和物
331	酢酸レチノール	→	レチノール酢酸エステル
332	パルミチン酸レチノール	→	レチノールパルミチン酸エステル
333	塩酸レナンピシリン	→	レナンピシリン塩酸塩
334	酒石酸レバロルフアン	→	レバロルフアン酒石酸塩
335	レボチロキシナトリウム	→	レボチロキシナトリウム水和物
336	マレイン酸レボメプロマジン	→	レボメプロマジンマレイン酸塩
337	塩酸ロキサチジンアセタート	→	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩
338	ロキソプロフェンナトリウム	→	ロキソプロフェンナトリウム水和物
339	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208		
340	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906	→	ヒプロメロース※
341	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910		

※第十四改正日本薬局方収載の医薬品各条を包括し、日本名及び英名を変更し 15 局に新規に収載される品目。

別表2 15局に収載された医薬品のJAN英名新旧対照表

1.9 一般的名称に係る文書 (JAN-carteolol)

No	旧JAN英名(14局英名)		新JAN英名(15局英名)
1	Acrinol	→	Acrinol Hydrate
2	Aspoxicillin	→	Aspoxicillin Hydrate
3	Epinephrine	→	Adrenaline
4	Atropine Sulfate	→	Atropine Sulfate Hydrate
5	Aminophylline	→	Aminophylline Hydrate
6	Ampicillin	→	Ampicillin Hydrate
7	Ipratropium Bromide	→	Ipratropium Bromide Hydrate
8	Imipenem	→	Imipenem Hydrate
9	Ethylmorphine Hydrochloride	→	Ethylmorphine Hydrochloride Hydrate
10	Disodium Edetate	→	Disodium Edetate Hydrate
11	Enoxacin	→	Enoxacin Hydrate
12	Calcium Chloride	→	Calcium Chloride Hydrate
13	Oxycodone Hydrochloride	→	Oxycodone Hydrochloride Hydrate
14	Kainic Acid	→	Kainic Acid Hydrate
15	Caffeine	→	Caffeine Hydrate
16	Carbazochrome Sodium Sulfonate	→	Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate
17	Carbidopa	→	Carbidopa Hydrate
18	Quinidine Sulfate	→	Quinidine Sulfate Hydrate
19	Quinine Hydrochloride	→	Quinine Hydrochloride Hydrate
20	Quinine Sulfate	→	Quinine Sulfate Hydrate
21	Citric Acid	→	Citric Acid Hydrate
22	Sodium Citrate	→	Sodium Citrate Hydrate
23	Calcium Gluconate	→	Calcium Gluconate Hydrate
24	Clocapramine Hydrochloride	→	Clocapramine Hydrochloride Hydrate
25	Cloxacillin Sodium	→	Cloxacillin Sodium Hydrate
26	Codeine Phosphate	→	Codeine Phosphate Hydrate
27	Sodium Acetate	→	Sodium Acetate Hydrate
28	Saccharin Sodium	→	Saccharin Sodium Hydrate
29	Dicloxacillin Sodium	→	Dicloxacillin Sodium Hydrate
30	Cyclophosphamide	→	Cyclophosphamide Hydrate
31	Cyproheptadine Hydrochloride	→	Cyproheptadine Hydrochloride Hydrate
32	Dilazep Hydrochloride	→	Dilazep Hydrochloride Hydrate
33	Suxamethonium Chloride	→	Suxamethonium Chloride Hydrate
34	Sucralfate	→	Sucralfate Hydrate
35	Scopolamine Hydrobromide	→	Scopolamine Hydrobromide Hydrate
36	Sultamicillin Tosilate	→	Sultamicillin Tosilate Hydrate
37	Sulpyrine	→	Sulpyrine Hydrate
38	Sulfamonomethoxine	→	Sulfamonomethoxine Hydrate
39	Chorionic Gonadotrophin	→	Human Chorionic Gonadotrophin
40	Cefepime Dihydrochloride	→	Cefepime Dihydrochloride Hydrate

No	旧JAN英名(14局英名)		新JAN英名(15局英名)
41	Cefcapene Pivoxil Hydrochloride	→	Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Hydrate
42	Ceftazidime	→	Ceftazidime Hydrate
43	Ceftibuten	→	Ceftibuten Hydrate
44	Ceftriaxone Sodium	→	Ceftriaxone Sodium Hydrate
45	Cefminox Sodium	→	Cefminox Sodium Hydrate
46	Cefroxadine	→	Cefroxadine Hydrate
47	Cellulose Acetate Phthalate	→	Cellacefate
48	Sodium Carbonate	→	Sodium Carbonate Hydrate
49	Dantrolene Sodium	→	Dantrolene Sodium Hydrate
50	Sodium Thiosulfate	→	Sodium Thiosulfate Hydrate
51	Timepidium Bromide	→	Timepidium Bromide Hydrate
52	Tubocurarine Chloride	→	Tubocurarine Chloride Hydrochloride Hydrate
53	Dextromethorphan Hydrobromide	→	Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate
54	Doxapram Hydrochloride	→	Doxapram Hydrochloride Hydrate
55	Doxycycline Hydrochloride	→	Doxycycline Hydrochloride Hydrate
56	Todalazine Hydrochloride	→	Todalazine Hydrochloride Hydrate
57	Trimetoquinol Hydrochloride	→	Trimetoquinol Hydrochloride Hydrate
58	Calcium Lactate	→	Calcium Lactate Hydrate
59	Lactose	→	Lactose Hydrate
60	Noscapine Hydrochloride	→	Noscapine Hydrochloride Hydrate
61	Calcium Para-aminosalicylate	→	Calcium Para-aminosalicylate Hydrate
62	Sodium Picosulfate	→	Sodium Picosulfate Hydrate
63	Hydrocotarnine Hydrochloride	→	Hydrocotarnine Hydrochloride Hydrate
64	Hydroxypropylmethylcellulose Phthalate	→	Hypromellose Phthalate
65	Pipemidic Acid Trihydrate	→	Pipemidic Acid Hydrate
66	Piperazine Phosphate	→	Piperazine Phosphate Hydrate
67	Faropenem Sodium	→	Faropenem Sodium Hydrate
68	Procaterol Hydrochloride	→	Procaterol Hydrochloride Hydrate
69	Protirelin Tartrate	→	Protirelin Tartrate Hydrate
70	Berberine Chloride	→	Berberine Chloride Hydrate
71	Fosfomycin Calcium	→	Fosfomycin Calcium Hydrate
72	Formoterol Fumarate	→	Formoterol Fumarate Hydrate
73	Maltose	→	Maltose Hydrate
74	Methyldopa	→	Methyldopa Hydrate
75	Mercaptopurine	→	Mercaptopurine Hydrate
76	Meropenem Trihydrate	→	Meropenem Hydrate
77	Morphine Hydrochloride	→	Morphine Hydrochloride Hydrate
78	Zinc Sulfate	→	Zinc Sulfate Hydrate
79	Aluminum Potassium Sulfate	→	Aluminum Potassium Sulfate Hydrate
80	Ferrous Sulfate	→	Ferrous Sulfate Hydrate

No	旧JAN英名(14局英名)		新JAN英名(15局英名)
81	Magnesium Sulfate	→	Magnesium Sulfate Hydrate
82	Lincomycin Hydrochloride	→	Lincomycin Hydrochloride Hydrate
83	Dibasic Calcium Phosphate	→	Dibasic Calcium Phosphate Hydrate
84	Dibasic Sodium Phosphate	→	Dibasic Sodium Phosphate Hydrate
85	Monobasic Calcium Phosphate	→	Monobasic Calcium Phosphate Hydrate
86	Levothyroxine Sodium	→	Levothyroxine Sodium Hydrate
87	Loxoprofen Sodium	→	Loxoprofen Sodium Hydrate
88	Hydroxypropylmethylcellulose2208	→	Hypromellose [※]
89	Hydroxypropylmethylcellulose2906		
90	Hydroxypropylmethylcellulose2910		

※第十四改正日本薬局方収載の医薬品各条を包括し、日本名及び英名を変更し15局に新規に収載される品目。

Supplement to
WHO Chronicle, 1981,
Vol. 35, No. 5 (November)

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Sub-

stances,¹ notice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the

lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine of pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 21²

*Recommended International
Nonproprietary Name* (Latin, English)

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

acidum chenodeoxycholicum chenodeoxycholic acid	3 α ,7 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic acid C ₂₄ H ₄₀ O ₂
acidum clavulanicum clavulanic acid	(Z)-(2R,5R)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid C ₈ H ₉ NO ₅
acidum enfenamicum enfenamic acid	N-phenethylanthranilic acid C ₁₅ H ₁₅ NO ₂
acidum indacrinicum indacrinic acid	(±)-[[6,7-dichloro-2-methyl-1-oxo-2-phenyl-5-indanyl]oxy]acetic acid C ₁₂ H ₁₄ Cl ₂ O ₄
acidum pirinixicum pirinixic acid	[[4-chloro-6-(2,3-xylydino)-2-pyrimidinyl]thio]acetic acid C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S
acidum ursodeoxycholicum ursodeoxycholic acid	3 α ,7 β -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic acid C ₂₄ H ₄₀ O ₄
acefyllinum acefylline	2-(p-chlorophenoxy)-2methylpropyl 1,2,3,6-tetrahydro-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-purine-7-acetate C ₁₉ H ₂₁ ClN ₄ O ₅
acivicinum acivicin	(α S,5S)- α -amino-3-chloro-2-isoxazoline-5-acetic acid C ₅ H ₇ ClN ₂ O ₃
aciarubicinum aciarubicin	methyl (1R,2R,4S)-2-ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-2,5,7-trihydroxy-6,11-dioxo-4-[[2,3,6-trideoxy-4-O-[2,6-dideoxy-4-O-[(2R,6S)-tetrahydro-6-methyl-5-oxo-2H-pyran-2-yl]- α -L-lyxo-hexopyranosyl]-3-(dimethylamino)- α -L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-1-naphthacene-carboxylate C ₄₂ H ₅₃ NO ₁₅
adinazolamum adinazolam	8-chloro-1-[(dimethylamino)methyl]-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅
aditerenum aditeren	2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidine C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₂

¹ *Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9).

² Other lists of recommended international nonproprietary names can be found in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1955,

9, 185, *WHO Chronicle*, 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101; 1965, 19, 165, 206, 249; 1966, 20, 421, 1967, 21, 533; 1968, 22, 463, 1969, 23, 490; 1970, 24, 526, 1971, 25, 476; 1972, 26, 476, 1973, 27, 453, Supplements to *WHO Chronicle*,

1974, Vol. 28, No. 10; 1975, Vol. 29, No. 10, 1976, Vol. 30, No. 10, 1977, Vol. 31, No. 10; 1978, Vol. 32, No. 10, 1979, Vol. 33, No. 10; 1980, Vol. 34, No. 10.

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formulae
alexitolum natricum alexitol sodium	sodium polyhydroxyaluminium monocarbonate hexitol complex where $n = 0$ or an integer, controlled by the preparative conditions
alfaprostolum alfaprostol	methyl (Z)-7-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-[(3 <i>S</i>)-5-cyclohexyl-3-hydroxy-1-pentynyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoate $C_{24}H_{34}O_5$
alsactidum alsactide	1- β -alanine-17-[L-2,6-diamino- <i>N</i> -(4-aminobutyl)hexanamide]- α^{1-17} -corticotropin $C_{99}H_{155}N_{29}O_{21}S$
altretaminum altretamine	hexamethylmelamine $C_9H_{18}N_6$
ametatronum ametatrone	1,4-bis[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]anthraquinone $C_{22}H_{24}N_4O_4$
amifostinum amifostine	S-[2-[(3-aminopropyl)amino]ethyl] dihydrogen phosphorothioate monohydrate $C_5H_{15}N_2O_3PS \cdot H_2O$
aminoquinuridum aminoquinuride	1,3-bis(4-amino-2-methyl-6-quinolyl)urea $C_{21}H_{20}N_6O$
amipizonum amipizone	2-chloro-4'-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)propionanilide $C_{14}H_{16}ClN_3O_2$
amisulpridum amisulpride	4-amino- <i>N</i> -[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-(ethylsulfonyl)- <i>o</i> -anisamide $C_{17}H_{27}N_3O_4S$
amperozidum amperozide	4-[4,4-bis(<i>p</i> -fluorophenyl)butyl]- <i>N</i> -ethyl-1-piperazinecarboxamide $C_{22}H_{29}F_2N_3O$
ampyzinum ampyzine	(dimethylamino)pyrazine $C_6H_9N_3$
aniracetamum aniracetam	1- <i>p</i> -anisoyl-2-pyrrolidinone $C_{12}H_{13}NO_3$
anitrazafenum anitrazafen	5,6-bis(<i>p</i> -methoxyphenyl)-3-methyl- <i>as</i> -triazine $C_{15}H_{17}N_3O_2$
argipressinum argipressin	8-argininevasopressin $C_{46}H_{65}N_{15}O_{12}S_2$
azaconazolium azaconazole	1-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole $C_{12}H_{11}Cl_2N_3O_2$
benolizimum benolizime	1,2,3,4,4a,6,7,11b,12,13a-decahydro-9,10-dimethoxy-13 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,f</i>]quinolizin-13-one oxime $C_{19}H_{26}N_2O_3$
bifonazolium bifonazole	1-(<i>p</i> , α -diphenylbenzyl)imidazole $C_{22}H_{18}N_2$
binifibratum binifibrate	2-(<i>p</i> -chlorophenoxy)-2-methylpropionic acid ester with 1,3-dinicotiniyloxy-2-propanol $C_{25}H_{23}ClN_2O_7$
bofumustinum bofumustine	1-(2-chloroethyl)-3-(2,3- <i>O</i> -isopropylidene- <i>D</i> -ribofuranosyl)-1-nitroso-5'-(<i>p</i> -nitrobenzoate)urea $C_{18}H_{21}ClN_4O_9$
brodimoprimum brodimoprim	2,4-diamino-5-(4-bromo-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidine $C_{13}H_{15}BrN_4O_2$
bumepidilum bumepidil	8- <i>tert</i> -butyl-7,8-dihydro-5-methyl-6 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>e</i>]- <i>s</i> -triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine $C_{12}H_{17}N_5$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formulae
butizidum butizide	3-isobutyl-6-chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide C ₁₁ H ₁₅ ClN ₃ O ₄ S ₂
butobendinum butobendine	(+)-(<i>S,S</i>)-ethylenebis[(methylimino)(2-ethylethylene)] bis(3,4,5-trimethoxybenzoate) C ₃₂ H ₄₈ N ₂ O ₁₀
carbazeranum carbazeran	1-(6,7-dimethoxy-1-phthalazinyl)-4-piperidyl ethylcarbamate C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₄
carmofurum carmofur	5-fluoro- <i>N</i> -hexyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2 <i>H</i>)-pyrimidinecarboxamide C ₁₁ H ₁₆ FN ₃ O ₃
carprazidilum carprazidil	methyl 5-(3,6-dihydro-1(2 <i>H</i>)-pyridyl)-2-oxo-2 <i>H</i> -[1,2,4]oxadiazolo[2,3- <i>a</i>]pyrimidine-7-carbamate C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₄
carteololum carteolol	5-[3-(<i>tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃
cefetizolum cefetizole	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-8-oxo-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-[[<i>s</i> -triazol-3-ylthio]methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₄ S ₃
cefmenoximum cefmenoxime	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-3-[[[1-methyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid 7 ² -(<i>Z</i>)-(O-methyloxime) C ₁₆ H ₁₇ N ₉ O ₅ S ₃
cefodizimum cefodizime	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-3-[[[5-(carboxymethyl)-4-methyl-2-thiazolyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid 7 ² -(<i>Z</i>)-(O-methyloxime) C ₂₀ H ₂₀ N ₈ O ₇ S ₄
cefotetanum cefotetan	(6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-7-[4-(carbamoylcarboxymethylene)-1,3-dithietane-2-carboxamido]-7-methoxy-3-[[[1-methyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O ₈ S ₄
ceftazidimum ceftazidime	1-[[[6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]pyridinium hydroxyde, inner salt, 7 ² -(<i>Z</i>)-[O-(1-carboxy-1-methylethyl)oxime] C ₂₂ H ₂₂ N ₈ O ₇ S ₂
ceftriaxonum ceftriaxone	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-3-[[[2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo- <i>as</i> -triazin-3-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid 7 ² -(<i>Z</i>)-(O-methyloxime) C ₁₉ H ₁₈ N ₈ O ₇ S ₃
cefuracetimum cefuracetime	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-furyl)glyoxylamido]-3-(hydroxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid 7 ² -(<i>Z</i>)-(O-methyloxime), acetate (ester) C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₈ S
cianidanolum cianidanol	(+) -catechol or (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3,3',4',5,7-flavanpentol C ₁₅ H ₁₄ O ₆
cimoxatonum cimoxatone	α -[<i>p</i> -[5-(methoxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]phenoxy]- <i>m</i> -tolunitrile C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄
cinamololum cinamolol	methyl (<i>E</i>)- <i>o</i> -[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]cinnamate C ₁₆ H ₂₃ NO ₄
clobuzarimum clobuzarit	2-[[4'-chloro-4-biphenyl]methoxy]-2-methylpropionic acid C ₁₇ H ₁₇ ClO ₃

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formulae
clodoxoponium clodoxopone	4-(<i>p</i> -chlorophenyl)-5-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]-1,3-dioxol-2-one C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O ₃
corbadrinum corbadrine	<i>erythro</i> -(<i>-</i>)- α -(1-aminomethyl)-3,4-dihydrobenzyl alcohol C ₉ H ₁₃ NO ₃
cuproxolinum cuproxoline	bis(dihydrogen-8-hydroxy-5,7-quinolinedisulfonato)copper, compound with diethylamine (1:4) C ₁₈ H ₁₂ CuN ₂ O ₁₄ S ₄ · 4C ₄ H ₁₁ N or C ₃₄ H ₅₈ CuN ₆ O ₁₄ S ₄
dapiprazolum dapiprazole	5,6,7,8-tetrahydro-3-[2-(4- <i>o</i> -tolyl-1-piperazinyl)ethyl]- <i>s</i> -triazolo[4,3- <i>a</i>]pyridine C ₁₉ H ₂₇ N ₅
dazidaminum dazidamine	2-benzyl-3-[[3-(dimethylamino)propyl]thio]-2 <i>H</i> -indazole C ₁₅ H ₂₃ N ₃ S
deboxametum deboxamet	5-methoxy-2-methylindole-3-acetohydroxamic acid C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃
decominolum decominol	1-amino-3-(decyloxy)-2-propanol C ₁₃ H ₂₉ NO ₂
defibrotidum defibrotide	polydeoxyribonucleotides of bovine lung; molecular weights ranging between 45,000 and 55,000
diclofensinum diclofensine	(\pm)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisoquinoline C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ NO
dicobalti edetas dicobalt edetate	cobalt(2+)[(ethylenedinitrilo)tetraacetato]cobaltate(2-) C ₁₀ H ₁₂ Co ₂ N ₂ O ₈
dimesnum dimesna	disodium 2,2'-dithiodiethanesulfonate C ₄ H ₈ Na ₂ O ₆ S ₄
dimeticonum dimeticone	poly(dimethylsiloxane) Each dimeticone name is followed by a number referring to the viscosity of the substance: e.g. dimeticone 20 (viscosity of 17.0 to 23.0 centistokes) dimeticone 200 (viscosity of 190 to 210 centistokes) dimeticone 350 (viscosity of 330 to 370 centistokes) dimeticone 500 (viscosity of 475 to 525 centistokes) dimeticone 1000 (viscosity of 950 to 1050 centistokes)
disobutamidum disobutamide	α -(<i>o</i> -chlorophenyl)- α -[2-(diisopropylamino)ethyl]-1-piperidinebutyramide C ₂₃ H ₃₈ ClN ₃ O
disulerginum disulergine	<i>N,N</i> -dimethyl- <i>N'</i> -(6-methylergolin-8 α -yl)sulfamide C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₂ S
docusatam natricum docusate sodium	di- β -ethylhexyl sodium sulfo-succinate C ₂₀ H ₃₇ NaO ₇ S
doxifluridinum doxifluridine	5'-deoxy-5-fluorouridine C ₉ H ₁₁ FN ₂ O ₅
doxpicominum doxpicomine	(-)-3-[(dymethylamino)- <i>m</i> -dioxan-5-ylmethyl]pyridine C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂
elcatoninum elcatonin	1-butyric acid-7-(L-2-aminobutyric acid)-26-L-aspartic acid-27-L-valine-29-L-alaninecalcitonin (salmon) C ₁₄₈ H ₂₄₄ N ₄₂ O ₄₇
emorfazonium emorfazone	4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2 <i>H</i>)-pyridazinone C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formulae
enilconazolum enilconazole	(±)-1-[β-(allyloxy)-2,4-dichlorophenethyl]imidazole C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O
enolicamum enolicam	3',4',7-trichloro-2,3-dihydro-5-hydroxy-1-benzothiepin-4-carboxanilide 1,1-dioxide C ₁₇ H ₁₂ Cl ₃ NO ₄ S
enprofyllinum enprofylline	3-propylxanthine C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂
enviroximum enviroxime	(E)-2-amino-6-benzoyl-1-(isopropylsulfonyl)benzimidazole oxime C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S
epiropimum epiropim	2,4-diamino-5-(3,5-diethoxy-4-pyrrol-1-ylbenzyl)pyrimidine C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₂
epoprostenolum epoprostenol	(Z)-{3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i> }-hexahydro-5-hydroxy-4-[(E)-(3 <i>S</i>)-3-hydroxy-1-octenyl]-2 <i>H</i> - cyclopenta[<i>b</i>]furan-Δ ^{2,6} -valeric acid C ₂₀ H ₃₂ O ₅
eptazocinum *azocine	(-)-(1 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1,4-dimethyl-1,6-methano-1 <i>H</i> -4-benzazonin- 10-ol C ₁₅ H ₂₁ NO
esaprazolum esaprazole	<i>N</i> -cyclohexyl-1-piperazineacetamide C ₁₂ H ₂₃ N ₃ O
ethylis dirazepas ethyl dirazepate	ethyl 7-chloro-5-(<i>o</i> -chlorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepine-3- carboxylate C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃
etintidinum etintidine	2-cyano-1-[2-[[[5-methylimidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]-3-(2-propynyl)- guanidine C ₁₂ H ₁₆ N ₆ S
etodolacum etodolac	1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4- <i>b</i>]indole-1-acetic acid C ₁₇ H ₂₁ NO ₃
felodipinum felodipine	ethyl methyl 4-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridine- dicarboxylate C ₁₈ H ₁₈ Cl ₂ NO ₄
fenoctimum fenoctimine	4-(diphenylmethyl)-1-(<i>N</i> -octylformimidoyl)piperidine C ₂₇ H ₃₈ N ₂
fenofibratum fenofibrate	isopropyl 2-[<i>p</i> -(<i>p</i> -chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropionate C ₂₀ H ₂₁ ClO ₄
fenticonazolum fenticonazole	1-[2,4-dichloro-β-[[<i>p</i> -(phenylthio)benzyl]oxy]phenethyl]imidazole C ₂₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ OS
fludoxoponum fludoxopone	4-(<i>p</i> -fluorophenyl)-5-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]-1,3-dioxol-2-one C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₃
flunoxaprofenum flunoxaprofen	(+)-2-(<i>p</i> -fluorophenyl)-α-methyl-5-benzoxazoleacetic acid C ₁₆ H ₁₂ FNO ₃
flutoprazepamum flutoprazepam	7-chloro-1-(cyclopropylmethyl)-5-(<i>o</i> -fluorophenyl)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -1,4-benzo- diazepin-2-one C ₁₉ H ₁₆ ClFN ₂ O
formoterolum formoterol	(±)-2'-hydroxy-5'--[(<i>RS</i>)-1-hydroxy-2-[[(<i>RS</i>)- <i>p</i> -methoxy-α-methylphen- ethyl]amino]ethyl]formanilide C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formulae
furcloprofenum furcloprofen	(+) -8-chloro- α -methyl-3-dibenzofuranacetic acid C ₁₅ H ₁₁ ClO ₃
gallamini triethiodidum gallamine triethiodide	1,2,3-tris(2-diethylaminoethoxy)benzene triethiodide C ₃₀ H ₆₀ I ₃ N ₃ O ₃
glicondamidum glicondamide	1-[[<i>p</i> -[2-(5-chloro- <i>o</i> -anisamido)ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-methylurea C ₁₈ H ₂₀ ClN ₃ O ₅ S
glisamuridum glisamuride	1-methyl-3-[<i>p</i> -[[3-(4-methylcyclohexyl)ureido]sulfonyl]phenethyl]-1-(2-pyridyl)-urea C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₄ S
haloxonum haloxon	3-chloro-7-hydroxy-4-methylcoumarin bis(2-chloroethyl)phosphate C ₁₄ H ₁₄ Cl ₃ O ₆ P
heparinum heparin	sodium salt of a complex organic acid having the characteristic property of delaying the clotting of blood
imcarbofosum imcarbofos	tetraethyl [[2-methoxy- <i>p</i> -phenylene]bis[imino(thiocarbonyl)]]diphosphoramidate C ₁₇ H ₃₀ N ₄ O ₇ P ₂ S ₂
indorenatum indorenate	methyl (\pm)- α -(aminomethyl)-5-methoxyindole-3-acetate C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃
ipexidinum ipexidine	1,1'-[1,4-piperazinediyl]bis(trimethyleneiminoimidocarbonyl)]bis[3-hexylurea] C ₂₆ H ₅₄ N ₁₀ O ₂
isoxaprololum isoxaprolol	(\pm)-(E)-1-(<i>tert</i> -butylamino)-3-[<i>o</i> -[2-(3-methyl-5-isoxazolyl)vinyl]phenoxy]-2-propanol C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃
levomethadonum levomethadone	(-)-(R)-6-(dimethylamino)-4,4-diphenyl-3-heptanone C ₂₁ H ₂₇ NO
lindanum lindane	γ -1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane C ₆ H ₆ Cl ₆
lodiperonum lodiperone	5-[2-[4-(3,5-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-4-(<i>p</i> -fluorophenyl)-4-oxazolin-2-one C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ FN ₃ O ₂
lonaprofenum lonaprofen	methyl 2-[(1-chloro-2-naphthyl)oxy]propionate C ₁₄ H ₁₃ ClO ₃
loprazolamum loprazolam	6-(<i>o</i> -chlorophenyl)-2,4-dihydro-2-[(4-methyl-1-piperazinyl)methylene]-8-nitro-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>][1,4]benzodiazepin-1-one C ₂₃ H ₂₁ ClN ₆ O ₃
lorapridum lorapride	5-chloro- <i>N</i> '-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny)methyl]-2-methoxysulfanilamide C ₁₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ S
lotifazolum lotifazole	2,2,2-trichloroethyl 4-phenyl-2-thiazolecarbamate C ₁₂ H ₉ Cl ₃ N ₂ O ₂ S
lozilurea lozilurea	1-(<i>m</i> -chlorobenzyl)-3-ethylurea C ₁₀ H ₁₃ ClN ₂ O
luprostiolum luprostioli	(\pm)-(Z)-7-[[1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *]-2-[[2 <i>R</i> *]-3-(<i>m</i> -chlorophenoxy)-2-hydroxypropyl]thio]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoic acid C ₂₁ H ₂₉ ClO ₆ S
malotilatum malotilate	diisopropyl 1,3-dithiole- $\Delta^{2\alpha}$ -malonate C ₁₂ H ₁₈ O ₄ S ₂

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formulae
maripitilinum maripitiline	1a,10b-dihydrodibenzo[<i>a,e</i>]cyclopropa[<i>c</i>]cyclohepten-6(1 <i>H</i>)-one <i>O</i> -(2-aminoethyl)oxime C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O
meclonazepamum meclonazepam	(+)-(<i>S</i>)-5-(<i>o</i> -chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-methyl-7-nitro-2 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-one C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₃
mequitazinum mequitazine	10-(3-quinuclidinylmethyl)phenothiazine C ₂₀ H ₂₂ N ₂ S
meteneprostum meteneprost	(Z)-7-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxy-2-[(<i>E</i>)-(3 <i>R</i>)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-1-octenyl]-5-methylenecyclopentyl]-5-heptenoic acid C ₂₂ H ₃₈ O ₄
metkefamidum metkefamide	L-tyrosyl-D-alanylglycyl-L-phenylalanyl-N ² -methyl-L-methioninamide C ₂₅ H ₄₀ N ₆ O ₆ S
metrazifonum metrazifone	5,6-bis[<i>p</i> -(dimethylamino)phenyl]-2-methyl- <i>as</i> -triazin-3(2 <i>H</i>)-one C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O
mevastatinum mevastatin	(1 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-1,2,3,7,8,8 <i>a</i> -hexahydro-7-methyl-8-[2-[(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2 <i>H</i> -pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl (<i>S</i>)-2-methylbutyrate C ₂₃ H ₃₄ O ₅
micinicum micinicate	nicotinic acid, ester with <i>cis</i> -3,3,5-trimethylcyclohexyl (±)-mandelate C ₂₃ H ₂₇ NO ₄
mitoxantronum mitoxantrone	1,4-dihydroxy-5,8-bis[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]anthraquinone C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₆
moclobemidum moclobemide	<i>p</i> -chloro- <i>N</i> -(2-morpholinoethyl)benzamide C ₁₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₂
moxadolenum moxadolen	methylcarbamic acid, ester with (3 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,4 <i>S</i> *,7 <i>R</i> *,7 <i>aS</i> *)-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetrahydro-3-hydroxy-4,7-methanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-one C ₁₁ H ₁₃ NO ₄
naboctatum naboctate	7,8,9,10-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-(1-methoxy)-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,d</i>]pyran-1-yl-4-(diethylamino)butyrate C ₃₂ H ₅₃ NO ₃
nabumetonum nabumetone	4-(6-methoxy-2-naphthyl)-2-butanone C ₁₅ H ₁₆ O ₂
nandrolonum nandrolone	17β-hydroxyestr-4-en-3-one C ₁₈ H ₂₆ O ₂
nicoxamatum nicoxamat	nicotinohydroxamic acid C ₆ H ₆ N ₂ O ₂
nileprostum nileprost	(E)-(3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-δ-cyano-3,3 <i>a</i> ,4,5,6,6 <i>a</i> -hexahydro-5-hydroxy-4-[(E)-(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> <i>S</i>)-3-hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-2 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]furan-Δ ^{2,6} -valeric acid C ₂₂ H ₃₃ NO ₅
nimesulidum nimesulide	4'-nitro-2'-phenoxyethanesulfonamide C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅ S
nitazoxanidum nitazoxanide	<i>N</i> -(5-nitro-2-thiazolyl)salicylamide acetate (ester) C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₅ S
nizofenonum nizofenone	2'-chloro-2-[2-[(diethylamino)methyl]imidazol-1-yl]-5-nitrobenzophenone C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₃

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
nofecainidum nofecainide	3-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]-2-phenylphthalimidine C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃
nonaperonum nonaperone	4-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-yl)-4'-fluorobutyrophenone C ₁₈ H ₂₄ FNO
norepinephrinum norepinephrine	(-)- α -(aminoethyl)protocatechuyl alcohol C ₈ H ₁₁ NO ₃
omoconazolium omoconazole	(<i>E</i>)-1-[2,4-dichloro- β -[2-(<i>p</i> -chlorophenoxy)ethoxy]- α -methylstyryl]imidazole C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₂
oxaprotilinum oxaprotiline	α -{[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracene-9(10 <i>H</i>)-ethanol C ₂₀ H ₂₃ NO
oxazafonum oxazafone	2'-benzoyl-4'-chloro-2-[(2-hydroxymethyl)methylamino]- <i>N</i> -methylacetanilide C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₃
oxfenicinum oxfenicine	L-2-(<i>p</i> -hydroxyphenyl)glycine C ₈ H ₉ NO ₃
oxmetidinum oxmetidine	2-[[2-[[[5-methylimidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]amino]-5-piperonyl-4(1 <i>H</i>)-pyr- midinone C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S
oxoprostolum oxoprostol	(\pm)- <i>trans</i> -2-(7-hydroxyheptyl)-3-(3-oxo-4-phenoxybutyl)cyclopentanone C ₂₂ H ₃₂ O ₄
pacrinololum pacrinolol	(-)- <i>p</i> -[3-[[[3,4-dimethoxyphenethyl]amino]-2-hydroxypropoxy]- β -methyl- cinnamionitrile C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₄
pefloxacinum pefloxacin	1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecar- boxylic acid C ₁₇ H ₂₀ FN ₃ O ₃
peplomycinum peplomycin	<i>N</i> '-[3-[[[<i>S</i>]- α -methylbenzyl]amino]propyl]bleomycinamide C ₆₁ H ₈₈ N ₁₈ O ₂₁ S ₂
perafensinum perafensine	1-phenyl-3-(1-piperazinyl)isoquinoline C ₁₉ H ₁₉ N ₃
perflunafenum perflunafene	octadecafluorodecahydronaphthalene C ₁₀ F ₁₈
piclonidinum piclonidine	(\pm)-2-[2,6-dichloro- <i>N</i> -(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)anilino]-2-imidazoline C ₁₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O
pirisudanolum pirisudanol	2-(dimethylamino)ethyl [5-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-6-methyl-3- pyridyl]methyl succinate C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₆
poloxalenum poloxalene	liquid nonionic surfactant polymer of the polyoxypropylene polyoxyethylene type, having a molecular weight of approximately 3000, of which approximately 67% is polyoxypropylene
prednicarbatum prednicarbate	11 β ,17,21-trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione 17-(ethyl carbonate) 21-propio- nate C ₂₇ H ₃₆ O ₈
premazepamum premazepam	3,7-dihydro-6,7-dimethyl-5-phenylpyrrolo[3,4- <i>e</i>]-1,4-diazepin-2(1 <i>H</i>)-one C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O
prizidilolum prizidilol	1-(<i>tert</i> -butylamino)-3-[<i>o</i> -(6-hydrazino-3-pyridazinyl)phenoxy]-2-propanol C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₂

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formulae
propenidazolium propenidazole	ethyl <i>trans</i> - α -acetyl-1-methyl-5-nitroimidazole-2-acrylate C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₅
propiverinum propiverine	1-methyl-4-piperidyl diphenylpropoxyacetate C ₂₃ H ₂₉ NO ₃
pyricarbatum pyricarbate	2,6-pyridinediyl dimethylene bis(methylcarbamate) C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₄
pyrithyldionum pyrithyldione	3,3-diethyl-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-pyridinedione C ₉ H ₁₃ NO ₂
rescimetolum rescimetol	methyl 18 β -hydroxy-11,17 α -dimethoxy-3 β ,20 α -yohimban-16 β -carboxylate (<i>E</i>)-4-hydroxy-3-methoxycinnamate (ester) C ₂₃ H ₃₁ N ₂ O ₈
rolicyclidinum rolicyclidine	1-(1-phenylcyclohexyl)pyrrolidine C ₁₅ H ₂₃ N
spirorenonum spirorenone	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,14 <i>R</i> ,15 <i>S</i> ,16 <i>S</i> ,17 <i>S</i>)-3',4',6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,20,21-tetra-decahydro-10,13-dimethylspiro[17 <i>H</i> -dicyclopropa[6,7:15,16]cyclopenta[<i>a</i>]phen-athrene-17,2'(5' <i>H</i>)-furan]-3(10 <i>H</i>),5'-dione <i>or</i> hydroxy-6 β ,7 β :15 β ,16 β -dimethyl-ene-3-oxo-17 α -pregna-1,4-diene-21-carboxylic acid, γ -lactone C ₂₄ H ₂₈ O ₃
sudexanoxum sudexanox	<i>S</i> -(7-carboxy-4-hexyl-9-oxoxanthen-2-yl)- <i>S</i> -methylsulfoximine C ₂₁ H ₂₃ NO ₅ S
sulbactamum sulbactam	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide C ₈ H ₁₁ NO ₅ S
sulverapridum sulverapride	<i>N</i> -[[1-methyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-5-(methylsulfamoyl)- <i>o</i> -veratramide C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₅ S
surfomerum surfomer	poly(1,2-dicarboxy-3-hexadecyltetramethylene) (C ₂₂ H ₄₀ O ₄) _{<i>n</i>}
tendamistatum tendamistat	an α -amylase inhibiting polypeptide obtained from cultures of <i>Streptomyces tendae</i>
tenocyclidinum tenocyclidine	1-[1-(2-thienyl)cyclohexyl]piperidine C ₁₅ H ₂₃ NS
tenoxicamum tenoxicam	4-hydroxy-2-methyl- <i>N</i> -2-pyridyl-2 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>e</i>]-1,2-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₄ S ₂
terazosinum terazosin	1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(tetrahydro-2-furoyl)piperazine C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₄
terciprazinum terciprazine	(±)- α -[[[(1-ethynylcyclohexyl)oxy]methyl]-4-(α,α,α -trifluoro- <i>m</i> -tolyl)-1-piperazineethanol C ₂₂ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₂
terconazolium terconazole	<i>cis</i> -1-[<i>p</i> -[[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-4-isopropylpiperazine C ₂₆ H ₃₁ Cl ₂ N ₅ O ₃
thymostimulinum thymostimulin	polypeptide immunostimulant factor extracted from thymus of mammalian species. The source of the product should be indicated, e.g. thymostimulin (calf).
tianeptinum tianeptine	7-[[3-chloro-6,11-dihydro-6-methyldibenzo[<i>c,f</i>][1,2]thiazepin-11-yl]amino]hepta-noic acid <i>S,S</i> -dioxide C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₄ S

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
tiliquinolum tiliquinol	5-methyl-8-quinolinol C ₁₀ H ₉ NO
timegadinum timegadine	1-cyclohexyl-2-(2-methyl-4-quinolyl)-3-(2-thiazolyl)guanidine C ₂₀ H ₂₃ N ₅ S
tinisulpridum tinisulpride	5-[[[1,1-dimethyl-2-propynyl)sulfamoyl]-N-[[1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-o- anisamide C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₄ S
tiotidinum tiotidine	2-cyano-1-[2-[[[2-[[[di(aminomethylene)amino]-4-thiazolyl)methyl]thio]ethyl]-3- methylguanidine C ₁₀ H ₁₆ N ₄ S ₂
tipropidilum tipropidil	1-[p-(isopropylthio)phenoxy]-3-(octylamino)-2-propanol C ₂₀ H ₃₅ NO ₂ S
tobuterolum tobuterol	(±)-5-[2-(<i>tert</i> -butylamino)-1-hydroxyethyl]- <i>m</i> -phenylene di- <i>p</i> -toluate C ₂₈ H ₃₇ NO ₅
tofamidum tofamide	<i>N</i> -(diaminophosphinyl)- <i>o</i> -toluamide C ₈ H ₁₂ N ₃ O ₂ P
tracazolatum tracazolate	ethyl 4-(butylamino)-1-ethyl-6-methyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridine-5-carboxylate C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₂
triclabendazolum triclabendazole	5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-(methylthio)benzimidazole C ₁₄ H ₉ Cl ₃ N ₂ OS
tricosactidum tricosactide	23-L-tyrosinamide-α ¹⁻²³ -corticotropin C ₁₃₁ H ₂₀₃ N ₄₀ O ₂₉ S
tripamidum tripamide	4-chloro- <i>N</i> -(<i>endo</i> -hexahydro-4,7-methanoisindolin-2-yl)-3-sulfamoylbenza- mide C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ S
vinburninum vinburnine	3α,16α-eburnamonine C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O
xenipentonum xenipentone	(<i>E</i>)-4-(4-biphenyl)-3-penten-2-one C ₁₇ H ₁₆ O
zinviroximum zinviroxime	(<i>Z</i>)-2-amino-6-benzoyl-1-(isopropylsulfonyl)benzimidazole oxime C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S



薬研第19号
平成7年2月1日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省薬務局研究開発振興課長

医薬品の一般的名称について (通知)

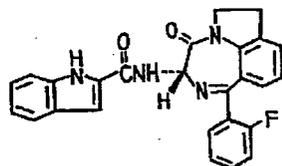
今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表1、別表2及び別表3のとおり定めたので、御了知のうえ、別表4の「既に通知された一般的名称・化学名等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。なお、別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、また、別表2は、医薬品名称調査会においてJANが決定され、かつINNとの整合も図られたことが確認された物質について、別表3は、INNを定めないとされているもので医薬品名称調査会においてJANが決定された物質についてまとめたものである。

別表1

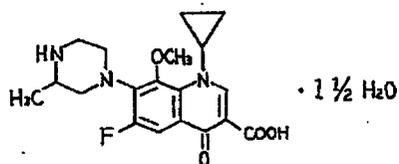
登録番号
JAN (日本名)
JAN (英名)

構造式

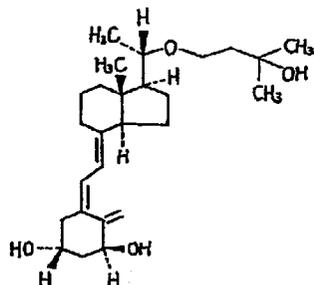
6-6-2
パナゼピド
panazepide



6-7-3
ガフロキサシン
gafloxacin



6-10-2
オキサカルシトリオール
oxacalcitriol

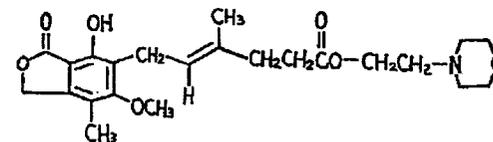


別表2

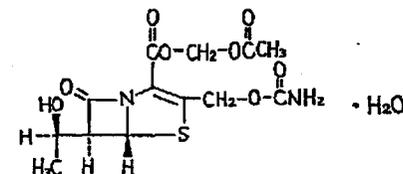
登録番号
JAN (日本名)
JAN (英名)

構造式

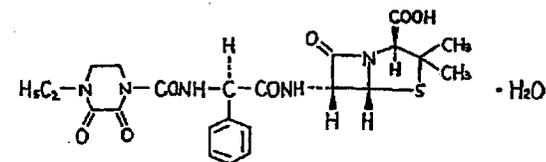
6-6-1*
ミコフェノール酸モフェチル
mycophenolate mofetil



6-7-1*
リチペネム アコキシル 水和物
ritipenem acoxil hydrate



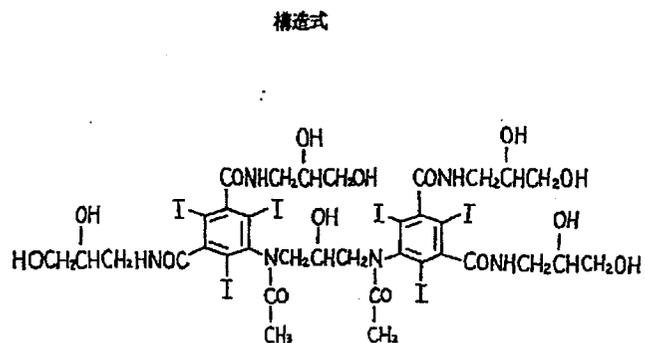
6-7-2*
ピペラシリン 水和物
piperacillin hydrate



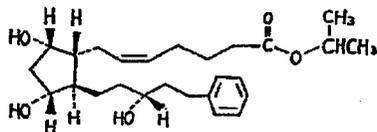
*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

登録番号
JAN (日本名)
JAN (英名)

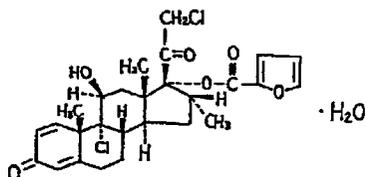
6-8-2
イオジキサノール
iodixanol



6-10-1
ラタノプロスト
latanoprost



6-10-6*
フランカルボン酸モメタゾン 水和物
mometasone furoate hydrate



*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

別表3

登録番号
JAN (日本名)
JAN (英名)

6-8-1
ダナバロイドナトリウム
danaparoid sodium

注) 混合物のためINNは定めないとされている。

別表4

変更前	変更後
平成2年1月22日薬審1第2号 1-2 ベノフロキサシン benofloxacin	ベブフロキサシン vebufloxacin
平成3年8月12日薬新薬第202号 3-3 ラトプラチン latoplatin	ネダプラチン nadaplatin
平成3年11月18日薬新薬第218号 3-8-4 塩酸セフカマート ピボキシル cefcamate pivoxil hydrochloride	塩酸セフカペン ピボキシル cefcapene pivoxil hydrochloride
平成4年7月16日薬新薬第46号 3-0-7 セラベナスト serabenast	セラトロダスト seratrodast
平成4年7月16日薬新薬第46号 4-1-2 アサニジピン asanidipine	アラニジピン aranidipine
平成4年12月17日薬新薬第126号 4-2-4 バミロジピン bamildipine	レミルジピン lemildipine

変更前

変更後

平成5年7月28日薬新薬第83号 4-5-2 ロクチジン loctidine	ラフチジン lafutidine
平成5年7月28日薬新薬第83号 4-8-3 イミラスト imilast	イミトロダスト imitrodast

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名					
構造式					
効能・効果	緑内障，高眼圧症				
用法・用量	1回1滴，1日1回点眼する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	ミケルナ配合点眼液（1 mL 中にカルテオロール塩酸塩 ¹⁾ 20 mg 及びラタノプロスト ²⁾ 50 µg を含有）				
毒性	局所刺激性試験				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量*	主な所見
	有色ウサギ	1日 1日4回	点眼	2%/0.005%	眼刺激性なし
有色ウサギ	2週間 1日2回	点眼	2%/0.005%	眼刺激性なし	
* 投与量はそれぞれカルテオロール塩酸塩/ラタノプロストの濃度を示す。					
副作用 (臨床検査値の異常を含む)	副作用発現率 23例/196例=11.7%				
	副作用の種類		例数		
	眼充血（結膜充血、毛様充血等）		5		
	眼刺激		3		
	眼のそう痒感		3		
	眼痛		3		
	霧視		3		
	角膜障害（角膜炎等）		3		
眼の異物感		3			
会社	大塚製薬株式会社 原体（カルテオロール塩酸塩）：製造 原体（ラタノプロスト）：輸入 製剤：製造				

1) カルテオロール塩酸塩：劇薬に指定されている。

2) ラタノプロスト：劇薬に指定されている。

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.1	製剤成分	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.1	製造者	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法：日本薬局方収載品	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）：日本薬局方収載品	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション：日本薬局方収載品	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性：日本薬局方収載品	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法：アルギン酸	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）：アルギン酸	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション：アルギン酸	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性：アルギン酸	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-1	カルテオロール/ラタノプロスト点眼液のカルテオロール確認試験法の分析法バリデーション	大塚製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-2	カルテオロール/ラタノプロスト点眼液のラタノプロスト確認試験法の分析法バリデーション	大塚製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-3	カルテオロール/ラタノプロスト点眼液のカルテオロール塩酸塩類縁物質定量法の分析法バリデーション	大塚製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-4	カルテオロール/ラタノプロスト点眼液のラタノプロスト類縁物質定量法の分析法バリデーション	大塚製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-5	カルテオロール/ラタノプロスト点眼液のアルギン酸定量法の分析法バリデーション	大塚製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-6	カルテオロール/ラタノプロスト点眼液のカルテオロール塩酸塩定量法の分析法バリデーション	大塚製薬株式会社	20██年██月～ 20██年██月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3-2	点眼剤及び使用方法	-	-	-	-	特許公報:特許第 []号.平成 []年[]月[]日	-
3.3-3	Investigation of surfactants suitable for stabilizing of latanoprost	-	-	-	-	Int. J.Pharmaceutics. 2012;(436):732- 37.	-
3.3-4	改訂医薬品添加物ハンドブック:エデト酸	-	-	-	-	改訂医薬品添加物 ハンドブック In: 日 本医薬品添加剤協 会 訳編 薬事日報 社 139	-
4.2.2.1-1	Validation of LC-ESI-MS/MS Method for the Determination of Carteolol in Rabbit Plasma	[]	20[]年[]月[]日~ 20[]年[]月[]日	大塚製薬株式会 社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	Validation of LC-ESI-MS/MS Method for the Determination of Carteolol in Rabbit Aqueous Humor Solution and Eye Tissue Homogenates	[]	20[]年[]月[]日 ~20[]年[]月[]日	大塚製薬株式会 社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	Validation of LC-ESI-MS/MS Method for the Determination of Latanoprost Free Acid in Rabbit Plasma	[]	20[]年[]月[]日~ 20[]年[]月[]日	大塚製薬株式会 社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	Validation of LC-ESI-MS/MS Method for the Determination of Latanoprost Free Acid in Rabbit Aqueous Humor Solution and Eye Tissue Homogenates	[]	20[]年[]月[]日 ~20[]年[]月[]日	大塚製薬株式会 社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2-1	Plasma and Ocular Tissue Concentrations of Carteolol and Latanoprost Free Acid Following Single Ocular Administration of OPC-1085EL Combination Ophthalmic Solution to Pigmented Rabbits	[]	20[]年[]月[]日 ~20[]年[]月[]日	大塚製薬株式会 社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.6-1	Primary Ocular Irritation Study of Carteolol Hydrochloride/Latanoprost Ophthalmic Solution in Pigmented Rabbits	[]	20[]年[]月[]日~ 20[]年[]月[]日	[]	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.6-2	Two-week Ocular Irritation Study of Carteolol Hydrochloride/Latanoprost Ophthalmic Solution in Pigmented Rabbits		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.3-1	緑内障診療ガイドライン（第3版）	阿部春樹, 相原一, 桑山泰明, 酒井寛, 白柏基宏, 白土城照ほか	—	—	—	日眼会誌.2012;116:1-44	—
4.3-2	持続型カルテオロール点眼薬のラタノプロスト点眼薬への追加効果	井上賢治, 塩川美菜子, 若倉雅登, 富田剛司	—	—	—	眼臨紀.2010;3:14-7	—
4.3-3	ラタノプロスト・β遮断持続性点眼液併用による原発開放隅角緑内障の視神経乳頭血流の変化	柴田真帆, 杉山哲也, 小高祥太, 岡本兼児, 高橋則善, 植木麻理ほか	—	—	—	あたらしい眼科.2011;28:1017-21	—
4.3-4	2種類の持続型β遮断薬のラタノプロストへの追加効果と副作用の比較	新垣淑邦, 與那原理子, 澤口昭一	—	—	—	眼臨紀.2013;6:91-6	—
4.3-5	ミケラン点眼液1%及び2%概要 [ニ. 急性眼粘膜刺激性, 亜急性眼粘膜刺激性, 慢性眼毒性及び慢性眼粘膜刺激性に関する資料, ホ. 効力を裏付ける資料, ヘ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料]	大塚製薬株式会社	—	—	—	ミケラン点眼液資料概要.1984	—
4.3-6	ミケランの概要 [IV. 急性毒性に関する試験資料, V. 亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験資料, VI. 胎仔試験その他特殊毒性に関する資料, VII. 効力を裏づける試験資料, VIII. 一般薬理に関する試験資料, IX. 吸収・分布・代謝および排泄に関する試験資料]	大塚製薬株式会社	—	—	—	ミケラン資料概要.1980	—
4.3-7	ミケランLA概要 [ヘ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料]	大塚製薬株式会社	—	—	—	ミケランLA資料概要.1990	—
4.3-8	Metabolism of carteolol by cDNA-expressed human cytochrome P450	Kudo S, Uchida M, Odomi M	—	—	—	Eur J Clin Pharmacol.1997; 52:479-85	—
4.3-9	Cardiovascular studies of 5- (3-tert-butylamino-2-hydroxy) propoxy-3, 4- dihydrocarbostyryl hydrochloride (OPC-1085), a new potent β-adrenergic blocking agent	Yabuuchi Y, Kinoshita D	—	—	—	Jpn J Pharmacol.1974; 24:853-61	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4-01	Validation of an Analytical Method for Determination of Latanoprost (free acid) in Human Plasma by LC/MS/MS (NB056V)		20■■年■月■日 ~ 20■■年■月■日		国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-02	Validation of an Analytical Method for Determination of Carteolol in Human Plasma by LC/MS/MS (NB057V)		20■■年■月■日 ~ 20■■年■月■日		国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-03	Determination of Carteolol Hydrochloride and Timolol Malate in Human Plasma (NB049)		19■■年■月■日 ~ 19■■年■月■日		国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1-01	OPC-1085EL点眼液の健康成人男性を対象とした第I相試験 (1085EL■■-001)	大塚製薬株式会社	20■■年■月■日 ~ 20■■年■月■日	日本1施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1-02	健康成人男性を対象としてOPC-1085EL点眼液の薬物動態を検討する単施設、実薬対照、無作為化試験(第I相試験) (1085EL■■-004)	大塚製薬株式会社	2014年4月13日 ~ 2014年5月6日	日本1施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1-01	OPC-1085EL点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とするラタノプロスト点眼液0.005%との比較試験(第III相試験) (1085EL■■-002)	大塚製薬株式会社	2014年4月28日 ~ 2015年3月20日	日本28施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1-02	OPC-1085EL点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とするカルテオロール塩酸塩持続性点眼液2%との比較試験(第III相試験) (1085EL■■-003)	大塚製薬株式会社	2014年4月27日 ~ 2015年1月21日	日本20施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.4-01	有効性に関する追加解析	大塚製薬株式会社	(報告書作成日: 20■■年■月■日)	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.6-01	ミケランL A点眼液1% ミケランL A点眼液2% 再審査申請資料概要	大塚製薬株式会社	(報告書作成日: 2012年2月3日提出, 2012年2月7日再提出)	—	国内	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.6-02	ミケランLA とラタノプロスト併用時の副作用	大塚製薬株式会社	製造販売開始～ 20██年██月██日 (報告書作成 日：20██年██月██ 日)	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.6-03	ミケランLA点眼液特定使用成績調査 ラタノプロスト併用有無別の安全性・有効性の 追加解析結果	大塚製薬株式会社	(報告書作成 日：20██年██月██ 日)	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-01	検証試験の症例一覧表	大塚製薬株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-02	副作用症例一覧表	大塚製薬株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-03	重篤な有害事象症例一覧表（死亡例一覧表を含 む）	大塚製薬株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-04	臨床検査異常値の一覧表	大塚製薬株式会社	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.4-01	Cardiovascular studies of 5-(3-tert-butylamino- 2-hydroxy) propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (OPC-1085), a new potent β - adrenergic blocking agent	Yabuuchi Y, Kinoshita D	—	—	—	Jpn J Pharmacol. 1974;24:853-61.	—
5.4-02	Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review	Zimmerman TJ	—	—	—	J Ocul Pharmacol. 1993;9:373-84.	—
5.4-03	Multicenter double-blind comparison of carteolol and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension	Kitazawa Y	—	—	—	Adv Ther. 1993;10:95-131.	—
5.4-04	Alginic acid effect on carteolol ocular pharmacokinetics in the pigmented rabbit	Tissié G, Sébastien C, Elena PP, Driot JY, Trinquand C	—	—	—	J Ocul Pharmacol Ther. 2002;18:65- 73.	—
5.4-05	塩酸カルテオロール1%持続性点眼液の眼圧下 降効果の検討－塩酸カルテオロール1%点眼液 を比較対照とした高眼圧患者における無作為化 二重盲検第III相臨床試験－	山本 哲也, カルテオ ロール持続性点眼液研 究会	—	—	—	日眼会誌. 2007 ; 111 : 463- 72.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-06	カルテオロール塩酸塩2%持続性点眼液の第IV相試験－眼圧下降作用，安全性および血漿中カルテオロール濃度の検討－	川瀬 和秀，山本 哲也， 村松 知幸，小野 純治， 中島 徹，松久 充子 ほか	－	－	－	日眼会誌. 2010 ; 114 : 976-82.	－
5.4-07	Efficacy and safety of long-acting carteolol 1% once daily. A double-masked, randomized study	Trinquand C, Romanet JP, Nordmann JP, Allaire C; Groupe d'étude	－	－	－	J Fr Ophthalmol. 2003;26:131-6.	－
5.4-08	Ocular hypotensive efficacy and safety of once daily carteolol alginate	Demay P, Allaire C, Trinquand C; Once-daily Carteolol Study Group	－	－	－	Br J Ophthalmol. 2001;85:921-4.	－
5.4-09	原発開放隅角緑内障および高眼圧症を対象とするPhXA41点眼液の臨床第III相試験－0.5%マレイン酸チモロールとの多施設二重盲検試験－	三嶋 弘，増田 寛次郎， 新家 真，北澤 克明，塩瀬 芳彦，東 郁郎 ほか	－	－	－	眼臨医報. 1996 ; 90 : 607-15.	－
5.4-10	緑内障診療ガイドライン（第3版）	阿部 春樹，相原 一，桑山 泰明，酒井 寛，白柏基宏，白土 城照 ほか	－	－	－	日眼会誌. 2012 ; 116 : 3-46.	－
5.4-11	The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study	Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society	－	－	－	Ophthalmology. 2004;111:1641-8.	－
5.4-12	The Tajimi Study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population	Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society	－	－	－	Ophthalmology. 2005;112:1661-9.	－
5.4-13	The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020	Quigley HA, Broman AT	－	－	－	Br J Ophthalmol. 2006;90:262-7.	－
5.4-14	Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma	Patel SC, Spaeth GL	－	－	－	Ophthalmic Surg. 1995;26:233-6.	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-15	Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy?	Robin AL, Covert D	—	—	—	Ophthalmology. 2005;112:863-8.	—
5.4-16	Ocular tolerance of preservatives and alternatives	Furrer P, Mayer JM, Gurny R	—	—	—	Eur J Pharm Biopharm. 2002;53:263-80.	—
5.4-17	気管支喘息患者に及ぼすβ-遮断点眼薬の影響－ CarteololとTimololとの比較－	佐野 靖之, 村上新也, 工藤 宏一郎, 中川 武正, 森田 寛, 坂本 芳雄 ほか	—	—	—	現代医療. 1984 ; 16 : 1259-63.	—
5.4-18	A double-masked comparison of carteolol and timolol in ocular hypertension	Scoville B, Mueller B, White BG, Krieglstein GK	—	—	—	Am J Ophthalmol. 1988;105:150-4.	—
5.4-19	The effects of the β-adrenergic-blocking agents, timolol and carteolol, on plasma lipids and lipoproteins in Japanese glaucoma patients	Yamamoto T, Kitazawa Y, Noma A, Maeda S, Kato A, Ando Y, et al	—	—	—	J Glaucoma. 1996;5:252-7.	—
5.4-20	一大学附属病院における緑内障治療薬選択の実態調査	石澤 聡子, 近藤 雄司, 山本 哲也	—	—	—	臨眼. 2006 ; 60 : 1679-84.	—
5.4-21	札幌医科大学およびその関連病院における緑内障治療薬の実態調査	清水 美穂, 今野 伸介, 片井 麻貴, 前田 祥恵, 中村 聡, 藤原 慎太郎 ほか	—	—	—	あたらしい眼科. 2006 ; 23 : 529-32.	—
5.4-22	多施設による緑内障患者の実態調査－薬物治療－	中井 義幸, 井上 賢治, 森山 涼, 若倉 雅登, 井上 治郎, 富田 剛司	—	—	—	あたらしい眼科. 2008 ; 25 : 1581-5.	—
5.4-23	多施設における緑内障実態調査2012年版－薬物治療－	塩川 美菜子, 井上 賢治, 富田 剛司	—	—	—	あたらしい眼科. 2013 ; 30 : 851-6.	—
5.4-24	原発開放隅角緑内障（広義）患者における持続型カルテオロール点眼薬の短期効果	井上 賢治, 野口 圭, 若倉 雅登, 井上 治郎, 富田 剛司	—	—	—	あたらしい眼科. 2008 ; 25 : 1291-4.	—
5.4-25	持続型カルテオロール点眼薬のラタノプロスト点眼薬への追加効果	井上 賢治, 塩川 美菜子, 若倉 雅登, 富田 剛司	—	—	—	眼臨紀. 2010 ; 3 : 14-7.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-26	ラタノプロスト・β遮断持続性点眼液併用による原発開放隅角緑内障の視神経乳頭血流の変化	柴田 真帆, 杉山 哲也, 小嶋 祥太, 岡本 兼児, 高橋 則善, 植木 麻理 ほか	—	—	—	あたらしい眼科. 2011 ; 28 : 1017-21.	—
5.4-27	2種類の持続型β遮断薬のラタノプロストへの追加効果と副作用の比較	新垣 淑邦, 與那原 理子, 澤口 昭一	—	—	—	眼臨紀. 2013 ; 6 : 91-6.	—
5.4-28	The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration	The AGIS Investigators	—	—	—	Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.	—
5.4-29	ミケラン®LA点眼液1%・2% 医薬品インタビューフォーム	大塚製薬株式会社	—	—	—	医薬品インタビューフォーム. 2013.	—
5.4-30	キサラタン®点眼液0.005% 医薬品インタビューフォーム	ファイザー株式会社	—	—	—	医薬品インタビューフォーム. 2014.	—
5.4-31	A 12 week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension	Diestelhorst M, Larsson LI; European Latanoprost Fixed Combination Study Group	—	—	—	Br J Ophthalmol. 2004;88:199-203.	—
5.4-32	The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma	Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group	—	—	—	Am J Ophthalmol. 1998;126:498-505.	—
5.4-33	Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial	Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group	—	—	—	Arch Ophthalmol. 2002;120:1268-79.	—
5.4-34	The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma	Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al	—	—	—	Arch Ophthalmol. 2002;120:701-13.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-35	Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery	Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al.; CIGTS Study Group	—	—	—	Ophthalmology. 2001;108:1943-53.	—

添付すべき資料がない項目一覧

- 第3部 3.2.S 原薬
 - 3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性
 - 3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加物
 - 3.2.P.4.6 新規添加剤
 - 3.2.A その他
 - 3.2.R 各極の要求資料
- 第4部 4.2.1.1 効力を裏付ける試験
- 4.2.1.2 副次的薬理試験
- 4.2.1.3 安全性薬理試験
- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.3 分布
- 4.2.2.4 代謝
- 4.2.2.5 排泄
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.1 単回投与毒性試験
- 4.2.3.2 反復投与毒性試験
- 4.2.3.3 遺伝毒性試験
 - 4.2.3.3.1 In Vitro試験
 - 4.2.3.3.2 In Vivo試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
 - 4.2.3.4.1 長期がん原性試験
 - 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
 - 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
 - 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
 - 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
 - 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
 - 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
- 4.2.3.7 その他の毒性試験
 - 4.2.3.7.1 抗原性試験
 - 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
 - 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
 - 4.2.3.7.4 依存性試験
 - 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
 - 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
 - 4.2.3.7.7 その他の試験
- 第5部 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
- 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
- 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
- 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
- 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
- 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
- 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
- 5.3.5.2 非対照試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書