

再審査報告書

平成 24 年 2 月 15 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ミケラン LA 点眼液 1 % ② ミケラン LA 点眼液 2 %
有 効 成 分 名	カルテオロール塩酸塩
申 請 者 名	大塚製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	緑内障、高眼圧症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、1 %製剤を1回1滴、1日1回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は、2 %製剤を用いて1回1滴、1日1回点眼する。
承 認 年 月 日	平成 19 年 4 月 18 日
再 審 査 期 間	4 年
備 考	

調査の概要

1. 製造販売後調査全般について

ミケラン LA 点眼液 1 %、同 LA 点眼液 2 %（以下「本剤」という。）について、長期使用に関する特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施された。なお、使用成績調査は実施されていない。

長期使用に関する特定使用成績調査は、長期使用例数として 300 例を目標に、観察期間は 1 年間として、平成 20 年 1 月から平成 22 年 5 月までの期間に中央登録方式にて実施され、全国 74 施設から 484 例が収集された。

製造販売後臨床試験は、日本人原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に本剤 2 %の有効性及び安全性を検討するため¹⁾、ミケラン点眼液 2 %（カルテオロール塩酸塩の非持続性点眼液）を対照とした非盲検比較試験が平成 19 年 12 月から平成 21 年 3 月までの期間に実施された。

2. 特定使用成績調査の概要について

2-1. 長期使用に関する調査の概要

2-1-1. 安全性

収集された 484 例から、再調査不能 8 例及び来院なし 23 例の計 31 例を除外した 453 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外例のうち、3 例（点状角膜炎 2 例、乾性角結膜炎 1 例）に副作用が認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は、3.1 %（14/453 例）であり、承認時までの本剤 1 %を用いた国内臨床試験（承認時添付資料 5.3.5.1-1: 001E-02-001 試験）における副作用発現率 12.2 %（9/74 例）、並びに本剤 1 及び 2 %を用いた海外臨床試験（承認時添付資料 5.3.5.1-2: LCM-1036-98-01 試験、5.3.5.1-3: LCM-1037-98-02 試験、5.3.4.2-2: LCM-1037-02-01 試験）における副作用発現率 5.5 %（12/218 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別の主な副作用発現率は、眼障害 2.0 %（9 例）、神経系障害 0.7 %（3 例）、心臓障害 0.4 %（2 例）、皮膚および皮下組織障害 0.2 %（1 例）、腎および尿路障害 0.2 %（1 例）であり、主な副作用は、眼瞼炎 2 件、角膜糜爛 2 件、頭痛 2 件であり、承

¹⁾ 承認時までの国内第Ⅲ相試験（承認時添付資料 5.3.5.1-1: 001E-02-001 試験）は本剤 1 %のみを用いて実施されたことから、本剤 2 %を用いた製造販売後臨床試験が計画された。なお、海外第Ⅲ相試験（承認時添付資料 5.3.5.1-2: LCM-1036-98-01 試験、5.3.5.1-3: LCM-1037-98-02 試験）は本剤 1 %及び 2 %を用いて実施されている。

認時までの試験と比較して副作用の種類に大きな違いはなく、重篤な副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢層、年齢、受診区分（入院/外来）、製剤の種類（本剤 1%/2%）、罹病期間、使用理由、合併症（眼及び眼以外）、既往歴（眼及び眼以外）、併用薬の有無（眼及び眼以外）、併用療法の有無（眼及び眼以外）、過敏性素因及び本剤 1 日平均投与量の計 17 項目について検討された結果、いずれの項目においても有意差は認められなかった。

また、承認時に更に検討が必要とされた本剤 1%及び 2%の安全性の差異について、濃度別の副作用発現率は本剤 1%で 1.6% (2/125 例)、本剤 2%で 3.8% (12/318 例) であり、本剤 2%で高い傾向を示したものの、有意差は認められず、発現した副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

重点調査項目とされた本剤のβ遮断作用に基づく全身性の副作用について、循環器系の副作用は 2 例 2 件（不整脈 1 件、動悸 1 件）に認められたが、いずれも非重篤であり、呼吸器系の副作用は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の安全性について現時点で特段の問題はないと考えることを説明した。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象 453 例のうち、両眼で対象疾患が異なる 8 例を除外した 445 例が有効性解析対象例とされた。有効性の評価は、眼圧下降値（本剤点眼後の眼圧値－本剤点眼前の眼圧値）及び本剤投与前後の患者の状態（眼圧、視野等）を比較した医師による総合的判定（「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分）に基づく有効率（有効性解析対象例から判定不能症例を除外した症例に占める「有効」症例の割合）が検討された。

有効率は 91.7% (322/351 例、判定不能 94 例を除く) であった。有効性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢層、年齢、受診区分（入院/外来）、製剤の種類（本剤 1%/2%）、罹病期間、使用理由、合併症（眼及び眼以外）、既往歴（眼及び眼以外）、前治療薬の有無、併用薬の有無（眼及び眼以外）、併用療法の有無（眼及び眼以外）、本剤の 1 日平均投与量、投与日数及び総投与量の計 19 項目について検討された結果、製剤の種類、眼併用薬の有無及び本剤 1 日平均投与量において有効率に有意差が認められ、これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

製剤の種類について、観察期間中に使用した製剤が「本剤 1%のみ」、「本剤 2%のみ」、並びに「本剤 1%及び 2%」別の有効率は、それぞれ 88.9% (88/99 例、判定不能 25 例を除く)、93.9% (230/245 例、判定不能 66 例を除く) 及び 57.1% (4/7 例、判定不能 3 例を除く) であり、本剤 1%及び 2%を使用した症例で低値を示した要因は特定されなかったが、「本剤 1%のみ」及び「本剤 2%のみ」の有効率に大きな違いが認められなかったことから、臨床的な問題はないと考える。

眼併用薬の有無について、眼併用薬「あり」の有効率 90.0% (242/269 例、判定不能 74 例を除く) が「なし」97.6% (80/82 例、判定不能 20 例を除く) と比較して低値を示した。薬剤の種類別ではプロスタグランジン (PG) 系薬剤「あり」の有効率 87.8% (144/164 例、判定不能 50 例を除く) が「なし」95.2% (178/187 例、判定不能 44 例を除く) と比較して低値を示したことから、明確な要因は特定されていないが、PG 系薬剤併用例ではもともと難治性例が多かった可能性があると考えられる。

本剤 1 日平均投与量²⁾について、カルテオロール塩酸塩として「0.6 mg 未満」の有効率 73.9% (17/23 例、判定不能 8 例を除く) は、「0.6 mg 以上 1.2 mg 未満」90.6% (135/149 例、判定不能 30 例を除く) 及び「1.2 mg」95.0% (170/179 例、判定不能 56 例を除く) と比較して低値を示したが、明確な要因は特定されず、「0.6 mg 未満」で「無効」と判定された 6 例の最終投与時における眼圧はいずれも正常値

²⁾ 片眼に 1 日 1 回点眼したとき、カルテオロール塩酸塩として、本剤 1%では「0.3 mg」、本剤 2%では「0.6 mg」に相当する。

(21 mmHg) 以下であった。

また、本剤点眼開始前及び8週後の眼圧が測定された48眼29例における点眼8週後の眼圧下降値(平均値 ± 標準偏差、評価眼数)は、使用した製剤の種類別で「本剤1%のみ」及び「本剤2%のみ」でそれぞれ -6.5 ± 2.7 mmHg (11眼) 及び -6.1 ± 4.3 mmHg (37眼) であり、いずれも承認時までの本剤1%を用いた国内臨床試験(承認時添付資料5.3.5.1-1: 001E-02-001試験)における眼圧下降値 -4.6 ± 2.5 mmHg (70眼)、本剤1%及び2%を用いた海外臨床試験(承認時添付資料5.3.5.1-2: LCM-1036-98-01試験、5.3.5.1-3: LCM-1037-98-02試験)における眼圧下降値それぞれ -6.3 ± 2.9 mmHg (74眼) 及び -6.1 ± 3.0 mmHg (117眼) と比較して大きな違いは認められなかった。

以上より申請者は、本剤の有効性について現時点で特段の問題はないと考えることを説明した。

2-1-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者)について、特定使用成績調査(長期使用に関する調査)として収集した症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、小児(15歳未満)及び妊産婦は収集されなかった。

高齢者(65歳以上)について、安全性解析対象として282例、有効例解析対象として275例収集された。高齢者の副作用発現率は3.2%(9/282例)であり、非高齢者2.9%(5/171例)と比較して有意差は認められなかった。高齢者に認められた副作用は、角膜糜爛2件、視力障害、角膜上皮欠損、頻尿、眼瞼炎、めまい、動悸、そう痒症、頭痛及び角膜炎各1件であり、高齢者に特有の副作用は認められなかった。高齢者の有効率は93.2%(204/219例、判定不能56例を除く)であり、非高齢者89.4%(118/132例、判定不能38例を除く)と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害(腎疾患)を有する患者について、安全性及び有効性解析対象として3例収集された。腎機能障害を有する患者において副作用は認められず、全例が「有効」と判定された。

肝機能障害(肝疾患)を有する患者について、安全性及び有効例解析対象として3例収集された。肝機能障害を有する患者において副作用は認められず、判定不能1例を除く2例はいずれも「有効」と判定された。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者(高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)における本剤の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題はないと考えることを説明した。

以上について、医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)は、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験の概要について

日本人原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(目標症例数120例、各群60例)を対象に、本剤2%の有効性及び安全性を検討するため、ミケラン点眼液2%を対照とした非盲検比較試験が実施された¹⁾。

用法・用量は、本剤2%を1日1回又はミケラン点眼液2%を1日2回点眼すると設定され、投与期間は8週間と設定された。

総投与症例124例(本剤群62例、ミケラン点眼液群62例)全例が安全性及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である朝の点眼前の眼圧値及び眼圧下降値(点眼開始前の眼圧値－各評価時点の眼圧値、

平均値 ± 標準偏差) は表 1 のとおりであり、本剤群及びミケラン点眼液群はいずれの評価時点でも点眼開始前と比較して有意に低下した ($p < 0.001$, Dunnett 型の多重性調整による対応のある t 検定)。また、眼圧下降値の群間差とその 95 %信頼区間は、いずれの評価時点でも本剤 1 %とミケラン点眼液 1 %を比較した国内第Ⅲ相試験(申請時資料 5.3.5.1-1: 001E-02-001 試験)で用いた同等性の許容範囲(± 1.5 mmHg)内であった。副次的評価項目である点眼 8 週後における朝の点眼 2 時間後の眼圧下降値(平均値 ± 標準偏差)は、本剤群 -4.8 ± 1.9 mmHg、ミケラン点眼液群 -4.6 ± 2.2 mmHg であり、群間差(本剤群－ミケラン点眼液群)とその 95 %信頼性区間は $-0.2 [-0.9, 0.6]$ mmHg であった。

表 1 朝の点眼前の眼圧値及び眼圧下降値

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

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、-: 該当なし、a) 本剤群－ミケラン点眼液群

有害事象は、本剤群 30.6 % (19/62 例)、ミケラン点眼液群 27.4 % (17/62 例) に認められ、「使用上の注意」から予測できない重篤な有害事象として「脳梗塞」が 1 例認められたが、因果関係は否定されている。副作用は、本剤群 3.2 % (2/62 例)、ミケラン点眼液群 3.2 % (2/62 例) に認められ、本剤群で認められた事象は、眼瞼炎及び咳嗽 各 1 件であり、いずれも点眼中止により回復した。

点眼 8 週後の朝の点眼前及び 2 時間後に測定された血漿中カルテオロール濃度(平均値 ± 標準偏差)は、本剤群でそれぞれ 0.66 ± 0.41 及び 1.67 ± 0.73 ng/mL、ミケラン点眼液群でそれぞれ 1.82 ± 0.56 及び 3.20 ± 1.50 ng/mL であり、点眼回数の違い(本剤群は 1 日 1 回、ミケラン点眼液群は 1 日 2 回)により本剤群では低値を示したと考えられている。

以上より申請者は、本剤 2 %の眼圧下降効果はミケラン点眼液 2 %と同程度であることが示され、本剤 1 %を用いた国内臨床試験(承認時添付資料 5.3.5.1-1: 001E-02-001 試験)成績と同様に眼圧下降作用が確認されたことを説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、自発報告 11 例 13 件であり、重篤な副作用は、徐脈 4 件、第 6 脳神経麻痺、狭心症、冠動脈攣縮、心房細動、房室ブロック、第二度房室ブロック、心不全、ショック及び死亡 各 1 件であった。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は、第 6 脳神経麻痺、狭心症、心房細動、ショック及び死亡 各 1 件であった。このうち、死亡例は本剤 1 滴のみを使用し、約 7 時間後に死亡したが、剖検されていないため死因等が不明であり、本剤との関連性は不明であること、その他の副作用についても集積件数が少なく、本剤との因果関係が明確ではないことから、申請者は、今後も情報収集に努めることとし、現時点で「使用上の注意」の改訂等はないと考える旨を説明した。

また、本剤の β 遮断作用に基づく全身性の有害事象について、循環器系の有害事象(心臓障害)は計 32 件収集され、徐脈及び動悸 各 9 件、不整脈 6 件、冠動脈攣縮、狭心症、心筋梗塞、心不全、心房細動、房室ブロック、第二度房室ブロック及び頻脈 各 1 件であった。このうち、未知で重篤な有害事象は、狭心症、心房細動及び心筋梗塞 各 1 件であり、心筋梗塞は因果関係が否定されていること、心房細動は本剤継続中に軽快していること、狭心症は再投与時に同様の症状が再発したため、本剤が影響し

た可能性があるが、検査所見等が入手できず詳細は不明であった。呼吸器系の有害事象は計 33 件収集され、咳嗽 7 件、呼吸困難 5 件、口腔咽頭痛及び口腔咽頭不快感 各 4 件、鼻出血、鼻閉、鼻漏及び喘息 各 2 件、咽頭乾燥、湿性咳嗽、発声障害、鼻乾燥及び鼻粘膜肥厚 各 1 件であり、いずれも非重篤であった。

なお、再審査期間中に、感染症症例は報告されなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用について

再審査期間中に本剤を含む薬剤相互作用によると考えられる副作用・感染症報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成 23 年 7 月現在、フランスを含む 45 ヶ国で承認、販売されている。平成 21 年 12 月にインドネシアにおいて、添加物であるベンザルコニウム塩化物による点状角膜症及び薬剤性角膜潰瘍、並びにコンタクトレンズへの吸着に関する注意喚起が追記された。本邦においては、既に「副作用」の項に「角膜障害（角膜炎、角膜びらん性混濁、角膜びらん等）」を記載して注意喚起していること、コンタクトレンズの吸着に関しては報告がないことから、申請者は、今後も注意して観察を行うこととし、現時点で「使用上の注意」の改訂等は必要ないとする旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告について

再審査期間中に、申請者が厚生労働省又は機構に報告した研究報告等はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上