

再審査報告書

令和5年6月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ミケルナ配合点眼液
有 効 成 分 名	カルテオロール塩酸塩／ラタノプロスト
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	1回1滴、1日1回点眼する。
承 認 年 月 日	平成28年9月28日
再 審 査 期 間	6年
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。
備 考	

提出された資料から、本品目の再審査対象の用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ミケルナ配合点眼液（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 喘息発作 失神 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 虹彩色素沈着 角膜上皮障害 	<ul style="list-style-type: none"> 眼類天疱瘡 脳虚血、脳血管障害 全身性エリテマトーデス 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期投与時の有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期） 	該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期）	
目的	緑内障又は高眼圧症に本剤を使用する症例について、2年間の観察を行い、使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	喘息発作、失神、「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」、虹彩色素沈着、角膜上皮障害、眼類天疱瘡、「脳虚血、脳血管障害」、全身性エリテマトーデス
有効性に関する検討事項	長期投与時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	緑内障又は高眼圧症に対して、本剤を新たに投与開始する患者
実施期間	平成 29 年 4 月～令和 3 年 3 月
目標症例数	300 例
観察期間	2 年間（24 カ月）
実施施設数	66 施設
収集症例数	317 例
安全性解析対象症例数	312 例
有効性解析対象症例数	299 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は表4のとおりであり、角膜上皮障害以外の安全性検討事項に設定された事象は認められなかった。角膜上皮障害関連副作用15例はいずれも非重篤であり、14例は本剤投与を継続しており、このうち11例の転帰は回復であった。なお、本事象については、すでに添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起している。

以上、安全性検討事項について、臨床上新たな懸念となる事項はなかった。

表4 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	312	
	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-
喘息発作*1	0	0
失神*2	0	0
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*3	0	0
虹彩色素沈着*4	0	0
角膜上皮障害*5	0	15 (4.8)
重要な潜在的リスク	-	-
眼類天疱瘡*6	0	0
脳虚血、脳血管障害*7	0	0
全身性エリテマトーデス*8	0	0

MedDRA/J version (24.0)

*1: MedDRA SMQ 狭域【喘息／気管支痙攣】に以下の PT を追加したもの
【上気道性喘鳴】

*2: MedDRA PT【意識消失】【失神寸前の状態】【失神】に包含される事象

*3: MedDRA SMQ

「房室ブロック、洞不全症候群、洞停止等の徐脈性不整脈」は SMQ 狭域【非特異的徐脈性不整脈用語】、SMQ 狭域【伝導障害】、SMQ 狭域【洞結節機能障害】に包含される事象

「うっ血性心不全」は SMQ 狭域【心不全】に包含される事象

「冠攣縮性狭心症」は PT【冠動脈攣縮】【プリンツメタル狭心症】に包含される事象

*4: MedDRA PT【虹彩色素過剰】に包含される事象

*5: MedDRA SMQ 狭域【角膜障害】に以下の PT を加えたもの

【眼部単純ヘルペス】

*6: MedDRA PT【眼類天疱瘡】に包含される事象

*7: 以下の(1)と(2)と(3)を合わせたもの

(1) MedDRA SMQ 狭域【虚血性中枢神経系血管障害】で SOC が神経系障害である PT から
PT【頸動脈血栓】【頸動脈硬化症】【頸動脈疾患】【頸動脈不全】【頸動脈閉塞】【頸動脈狭窄】【頸動脈血栓症】【脊髄動脈血栓症】【脊髄動脈血栓症】【脊髄梗塞】【脊髄虚血】【脊髄卒中】【椎骨動脈閉塞】【椎骨動脈狭窄】【椎骨動脈血栓症】【椎骨脳底動脈不全】【椎骨脳底動脈卒中】【椎骨動脈の動脈硬化症】を除いた事象

(2) SMQ 狭域【血管タイプ不明あるいは混合型の血栓および血栓】で器官別大分類(SOC)が神経系障害である PT から(1)に含まれる PT を除き、さらに PT【両麻痺】【胎児脳血管障害】【不全片麻痺】【片麻痺】【不全単麻痺】【単麻痺】【不全対麻痺】【対麻痺】【不全麻痺】【四肢不全麻痺】【四肢麻痺】【脊髄梗塞】【脊髄卒中】を除いた事象

(3) SMQ 狭域【出血性中枢神経系血管障害】で器官別大分類(SOC)が神経系障害である PT から(1)又は(2)に含まれる PT を除き、さらに PT【頸動脈瘤破裂】【頸動脈穿孔】【脊髄血腫】【脊髄出血】【脊髄硬膜外血腫】【脊髄硬膜下出血】【脊髄卒中】

【脊髄くも膜下出血】【脊髄硬膜下血腫】【脊髄硬膜下出血】【椎骨動脈穿孔】【椎骨脳底動脈卒中】を除いた事象

*8: MedDRA SMQ 狭域【全身性エリテマトーデス】に包含される事象

SMQ: 標準検索式、SOC: 器官別大分類、PT: 基本語

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は25例31件、予測できない重篤な副作用は18例23件、予測できない非重篤な副作用は260例329件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数5件以上収集された主な副作用は表5のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患の悪化の影響が考えられる、又は情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	274	352	18	23	260	329
免疫系障害	8	8	0	0	8	8
過敏症	5	5	0	0	5	5
神経系障害	24	27	5	6	19	21
感覚鈍麻	8	9	1	1	7	8
傾眠	7	7	0	0	7	7
眼障害	125	149	7	7	119	142
眼瞼腫脹	7	7	0	0	7	7
視野欠損	67	82	1	1	66	81
眼の隈	8	8	0	0	8	8
血管障害	13	13	0	0	13	13
充血	11	11	0	0	11	11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	14	0	0	13	14
鼻出血	5	5	0	0	5	5
皮膚および皮下組織障害	19	19	0	0	19	19
睫毛眉毛脱毛症	5	5	0	0	5	5
色素沈着障害	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	15	15	1	1	14	14
疼痛	5	5	0	0	5	5
臨床検査	37	42	1	1	36	41
血圧上昇	5	5	0	0	5	5
眼圧上昇	13	13	1	1	12	12
視野検査異常	9	10	0	0	9	10

MedDRA/J version (25.0)

- ・各副作用等の種類の「重篤」及び「非重篤」の「症例数」、「件数」及び「総数」の「症例数」については、それぞれ計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の件数の和とした。
- ・同一症例において、PTが同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「症例数」は1例として計算した。「重篤」及び「非重篤」の「症例数」では、重篤性ごとにそれぞれ1例として計算した。
- ・同一症例において、PTが同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

眼圧については、有効性解析対象533眼中、投与前の眼圧測定値がある524眼の投与前値は15.3±4.0 mmHg（平均値±標準偏差、以下同様）であった。眼圧下降値（投与前の眼圧測定値－各評価時期の眼圧測定値）については、投与開始1カ月後の眼圧下降値は、2.3±2.8 mmHg（246眼）

で、投与開始1カ月～24カ月まで0.9～2.3 mmHgで推移し、投与開始24カ月後の眼圧下降値は、 1.7 ± 2.5 mmHg（134眼）であった。承認時までの国内第Ⅲ相試験（ラタノプロスト対照）及び国内第Ⅲ相試験（カルテオロール対照）における本剤投与8週間後の眼圧下降値は、それぞれ 2.9 ± 2.0 （117例）及び 3.5 ± 1.9 mmHg（78例）であり、本調査における眼圧下降値は国内第Ⅲ相試験と比較して小さな値であった。ただし、国内第Ⅲ相試験の被験者における本剤投与前の眼圧値は、それぞれ 20.1 ± 2.2 mmHg及び 19.8 ± 1.7 mmHgであり、本調査における本剤投与前の眼圧値よりも高いこと等、患者背景の違いが要因として考えられた。

視野については、調査担当医師による報告で、投与前の観察時点と比較して最終評価時で視野障害が悪化していなかった眼数割合は、緑内障性視野障害が88.2%（402/456眼）、中心視野障害が95.1%（424/446眼）であった。

また、前眼部所見¹⁾については、投与開始前から最終評価時まで、「有」の割合が、「虹彩色素沈着」（投与前：3.8%、最終評価時：4.0%）及び「その他の前眼部所見」（投与前：1.5%、最終評価時：2.1%）でわずかに増加したのみで、その他の「角膜上皮障害」等の前眼部所見については投与前より減少しており、2年間の長期投与による前眼部所見への影響について特段の問題は認められなかった。

以上、本剤の長期投与時の有効性に特段の問題は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は1件であった（研究報告はなし）。その概要は表6のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表6 措置報告の概要

措置報告	ラタノプロスト点眼液の米国添付文書において、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人への投与に関する記載が変更されたとの情報（令和2年9月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

¹⁾ 「角膜上皮障害」、「結膜充血」、「毛様充血」、「眼瞼色素沈着」、「虹彩色素沈着」、「その他の前眼部所見」について検討