

貯 法：室温保存
有効期間：3年

	承認番号	販売開始
1%	22500AMX01617000	2013年12月
2%	22500AMX01618000	2013年12月

緑内障・高眼圧症治療剤
カルテオロール塩酸塩持続性点眼液

カルテオロール塩酸塩 LA 点眼液 1%「わかもと」

カルテオロール塩酸塩 LA 点眼液 2%「わかもと」

CARTEOLOL HYDROCHLORIDE LA OPHTHALMIC SOLUTION「WAKAMOTO」

④

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 気管支喘息、気管支痙攣又はそれらの既往歴のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔これらの症状が増悪するおそれがある。〕[11.1.1 参照]
- 2.3 コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ・Ⅲ度）又は心原性ショックのある患者〔これらの症状が増悪するおそれがある。〕[11.1.3 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カルテオロール塩酸塩 LA 点眼液 1%「わかもと」	カルテオロール塩酸塩 LA 点眼液 2%「わかもと」
有効成分	1mL 中カルテオロール塩酸塩 10mg	1mL 中カルテオロール塩酸塩 20mg
添加剤	ホウ酸、D-マンニトール、ベンザルコニウム塩化物、pH 調節剤	

3.2 製剤の性状

性状・剤形	無色澄明の水性点眼剤（無菌製剤）
pH	6.8～7.4
浸透圧比	0.9～1.1

4. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意

全身的に吸収され、 β 遮断剤全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので、留意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 肺高血圧による右心不全の患者

心機能を抑制し症状が増悪するおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.2 うっ血性心不全の患者

心機能を抑制し症状が増悪するおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.3 コントロール不十分な糖尿病の患者

血糖値に注意すること。低血糖症状を起こしやすく、かつ症状をマスクすることがある。

9.1.4 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者

アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 低血糖症状があらわれた場合には、経口摂取可能な状態では角砂糖、あめ等の糖分の摂取、意識障害、痙攣を伴う場合には、ブドウ糖の静注等を行い、十分に経過観察すること。カルテオロール塩酸塩点眼液 1%・2%を食事摂取不良等体調不良の状態の患児に投与した症例で低血糖が報告されている。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β 遮断剤（全身投与）	全身的な β 遮断作用が増強することがあるので、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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 喘息発作（頻度不明）

β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、喘息発作を誘発することがあるので、咳・呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.2 参照]

11.1.2 失神（頻度不明）

高度な徐脈に伴う失神があらわれることがある。

11.1.3 房室ブロック、洞不全症候群、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全、冠攣縮性狭心症（いずれも頻度不明）

β-受容体遮断による刺激伝導系抑制作用・心拍出量抑制作用により、房室ブロック、洞不全症候群、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全、冠攣縮性狭心症があらわれることがある。[2.3、9.1.1、9.1.2 参照]

11.1.4 眼類天疱瘡（頻度不明）

結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等があらわれることがある。

11.1.5 脳虚血、脳血管障害（いずれも頻度不明）

11.1.6 全身性エリテマトーデス（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
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	眼底黄斑部の浮腫・混濁 ^{注1)}
循環器		徐脈	低血圧、不整脈、動悸、胸痛
呼吸器		呼吸困難	鼻症状（くしゃみ、鼻水、鼻づまり）、咳、咽喉頭症状（違和感等）
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。

注) 副作用の項に記載の頻度は、原則としてミケラン LA 点眼液 1%・2%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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。
 - 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
 - 患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1~5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
 - 他の点眼剤を併用する場合には、本剤点眼前に少なくとも10分間の間隔をあけて、本剤を最後に点眼すること。なお、やむを得ず本剤点眼後に他の点眼剤を使用する場合には、点眼後に十分な間隔をあけて他の点眼剤を使用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回点眼

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者（14例）にミケラン LA 点眼液 2%（7例）又はミケラン点眼液 2%（7例）

を両眼に1滴単回点眼した時の最高血漿中カルテオロール濃度（平均値±標準誤差）はそれぞれ1.727±0.651ng/mL（点眼2時間後）及び1.180±0.384ng/mL（点眼30分後）であった¹⁾。

16.1.2 反復点眼

・原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者（24例）にミケラン LA 点眼液 2%（両眼に1滴、1日1回、12例）又はミケラン点眼液 2%（両眼に1滴、1日2回、12例）を8週間反復点眼した時の血漿中カルテオロール濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ1.669±0.726ng/mL及び3.198±1.500ng/mL（点眼2時間後）であった²⁾。

・原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者（22例）にミケラン LA 点眼液 2%（両眼に1滴、1日1回）又はミケラン点眼液 2%（両眼に1滴、1日2回）をクロスオーバー法により9週間反復点眼した時の最高血漿中カルテオロール濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ1.76±0.86ng/mL及び2.94±1.48ng/mLであった³⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

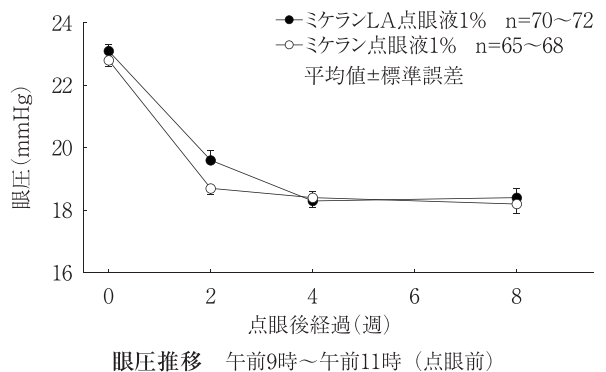
カルテオロールは、ヒト肝ミクロゾームチトクローム P450 の分子種のうち、主として CYP2D6 により代謝される⁴⁾ (*in vitro*)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 146 例を対象として実施した二重盲検比較試験において、ミケラン LA 点眼液 1%（1回1滴、1日1回、8週間点眼）の眼圧下降効果は、ミケラン点眼液 1%（1回1滴、1日2回、8週間点眼）と同等であった。



点眼8週後の眼圧下降度 午前9時~午前11時（点眼前）；有効性解析対象症例

製剤	症例数	眼圧下降度 (mmHg)	差	95%信頼区間
ミケラン LA 点眼液 1%	70	-4.6±0.3	0.09	[-0.67, 0.85]
ミケラン点眼液 1%	65	-4.6±0.2		

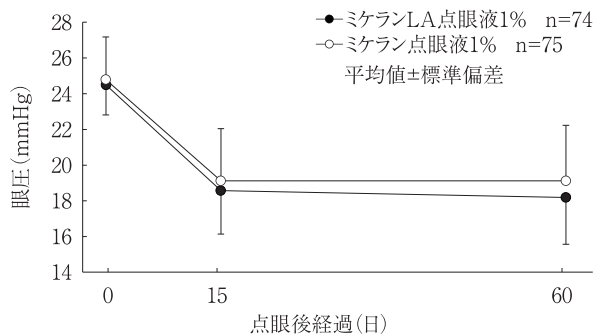
眼圧下降度：平均値±標準誤差、差：平均値（症例数は点眼8週後の症例数を示す。）

副作用発現頻度は、ミケラン LA 点眼液 1% で 74 例中 9 例 (12.2%)、ミケラン点眼液 1% で 72 例中 10 例 (13.9%) であった。副作用は、ミケラン LA 点眼液 1% では浮動性めまい 2 例 (2.7%)、眼そう痒症、霧視、結膜充血、乾性角結膜炎、結膜浮腫、眼脂、頭痛、嘔気及び皮膚炎が各 1 例 (1.4%)、ミケラン点眼液 1% で眼刺激 4 例 (5.6%)、眼そう痒症 2 例 (2.8%)、霧視、眼瞼炎、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼の異常感、アレルギー性結膜炎、倦怠感、AST 増加、ALT 増加及び血中コレステロール増加が各 1 例 (1.4%) であった^{5)、6)}。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

・原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 151 例を対象として実施した二重盲検比較試験において、ミケラン LA 点眼

液 1% (1回1滴、1日1回、60日間点眼) の眼圧下降効果はミケラン点眼液 1% (1回1滴、1日2回、60日間点眼) と同等であった。



眼圧推移 午前9時 (点眼前)

点眼 60 日後の眼圧下降度 午前9時 (点眼前); ITT 解析対象症例

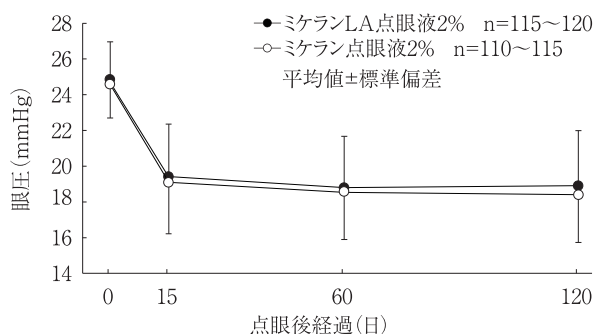
製剤	症例数	眼圧下降度 (mmHg)	差	95%信頼区間
ミケラン LA 点眼液 1%	74	-6.32 ± 2.87	-0.65	[-1.66, 0.34]
ミケラン点眼液 1%	75	-5.67 ± 3.30		

眼圧下降度: 平均値 ± 標準偏差、差: 平均値 (症例数は点眼 60 日後の症例数を示す。)

ITT: Intent-to-treat

副作用発現頻度は、ミケラン LA 点眼液 1% で 74 例中 2 例 (2.7%)、ミケラン点眼液 1% で 75 例中 1 例 (1.3%) であった。副作用は、ミケラン LA 点眼液 1% では点状角膜炎及び浮動性めまいが各 1 例 (1.4%)、ミケラン点眼液 1% で低血圧 1 例 (1.3%) であった^{6), 7)}。

- ・原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 236 例を対象として実施した二重盲検比較試験において、ミケラン LA 点眼液 2% (1回1滴、1日1回、60日間点眼) の眼圧下降効果はミケラン点眼液 2% (1回1滴、1日2回、60日間点眼) と同等であった。また、120 日間にわたって安定した眼圧下降作用が認められた。



眼圧推移 午前9時 (点眼前)

点眼 60 日後の眼圧下降度 午前9時 (点眼前); ITT 解析対象症例

製剤	症例数	眼圧下降度 (mmHg)	差	95%信頼区間
ミケラン LA 点眼液 2%	117	-6.09 ± 3.18	0.004	[-0.80, 0.81]
ミケラン点眼液 2%	111	-6.09 ± 2.97		

眼圧下降度: 平均値 ± 標準偏差、差: 平均値 (症例数は点眼 60 日後の症例数を示す。)

ITT: Intent-to-treat

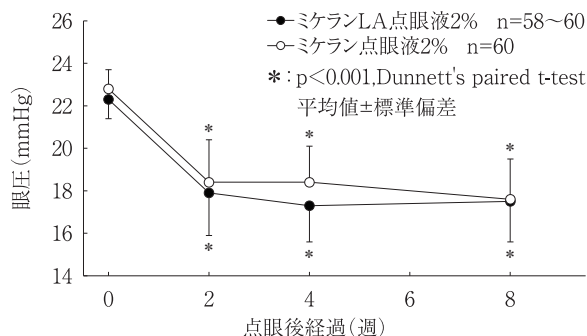
副作用発現頻度は、ミケラン LA 点眼液 2% で 120 例中 8 例 (6.7%)、ミケラン点眼液 2% で 115 例中 7 例 (6.1%)

であった。副作用は、ミケラン LA 点眼液 2% では味覚異常 3 例 (2.5%)、眼刺激、点状角膜炎、浮動性めまい、呼吸困難及び徐脈が各 1 例 (0.8%)、ミケラン点眼液 2% で眼刺激、乾性角結膜炎、味覚異常、浮動性めまい、呼吸困難、咽喉乾燥及び浮動性めまい・胸痛・多汗症が各 1 例 (0.9%) であった^{6), 8)}。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内製造販売後臨床試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 124 例を対象として実施した非盲検試験において、ミケラン LA 点眼液 2% (1回1滴、1日1回、8週間点眼) の眼圧下降効果は、ミケラン点眼液 2% (1回1滴、1日2回、8週間点眼) と同程度であった。



眼圧推移 午前9時~午前11時 (点眼前)

点眼 8 週後の眼圧下降度 午前9時~午前11時 (点眼前); 試験実施計画書適合対象集団

製剤	症例数	眼圧下降度 (mmHg)
ミケラン LA 点眼液 2%	58	-4.7 ± 1.9
ミケラン点眼液 2%	60	-5.2 ± 1.8

眼圧下降度: 平均値 ± 標準偏差 (症例数は点眼 8 週後の症例数を示す。)

副作用発現頻度は、ミケラン LA 点眼液 2% で 62 例中 2 例 (3.2%)、ミケラン点眼液 2% で 62 例中 2 例 (3.2%) であった。副作用は、ミケラン LA 点眼液 2% では眼瞼炎及び咳嗽が各 1 例 (1.6%)、ミケラン点眼液 2% で眼刺激及び眼充血が各 1 例 (1.6%) であった²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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⁹⁾。

健康成人におけるフルオロフォトメリー試験の結果、並びに緑内障及び高眼圧症患者におけるトノグラフィー試験の結果から、カルテオロール塩酸塩は房水産生の抑制により眼圧を下降させるものと推察されている^{10), 11)}。

18.2 眼圧下降作用

18.2.1 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、ミケラン LA 点眼液の眼圧上昇抑制の持続性が認められた¹²⁾。

18.2.2 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た¹³⁾。

18.2.3 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た¹³⁾。

18.2.4 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なかった¹³⁾。

18.3 眼底血流増加作用

健康成人にカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2% を 1 回点眼し、レーザースペックル法により視神経乳頭での組織血流量を測定したところ、視神経乳頭近傍上耳側網脈絡膜において組織血流の指標となる Mean blur rate (MBR) 値の有意な増加が認められた¹⁴⁾。

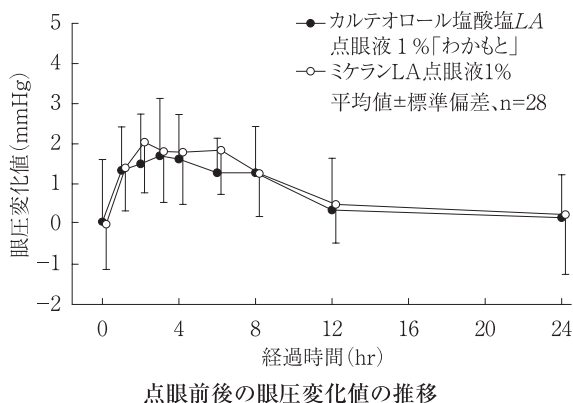
18.4 生物学的同等性試験

健康成人男子に本剤とミケラン LA 点眼液をクロスオーバー法により 1 日 1 回両眼に点眼し、2 群の眼圧を測定した。点眼前後における眼圧最大変化値 (ΔP_{max}) 及び眼圧変化値-時間曲線下面積 (ΔAUC_{0-24hr}) を同等性の指標とし、得られた対数値の平均値の差を 90% 信頼区間法にて解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された^{15)、16)}。

(1% 製剤)

	ΔP_{max} (mmHg)	ΔAUC_{0-24h} (mmHg · hr)
カルテオロール塩酸塩 LA 点眼液 1% 「わかもと」	2.84 ± 0.87	21.04 ± 12.01
ミケラン LA 点眼液 1%	2.97 ± 0.91	24.25 ± 12.66

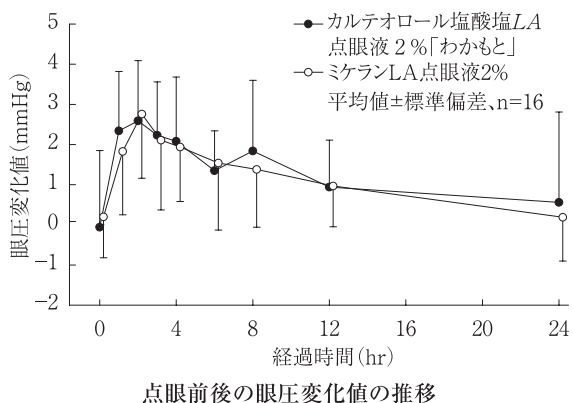
(平均値 ± 標準偏差、n=28)



(2% 製剤)

	ΔP_{max} (mmHg)	ΔAUC_{0-24h} (mmHg · hr)
カルテオロール塩酸塩 LA 点眼液 2% 「わかもと」	3.49 ± 1.59	31.90 ± 25.37
ミケラン LA 点眼液 2%	3.33 ± 1.41	28.35 ± 17.66

(平均値 ± 標準偏差、n=16)



ΔP_{max} 並びに ΔAUC のパラメータは被験者の選択、眼圧測定回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

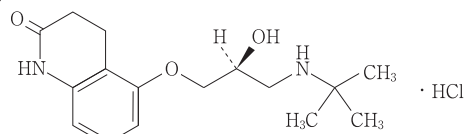
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：カルテオロール塩酸塩

(Carteolol Hydrochloride) (JAN)

化学名：5-[(2*R*)-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)。

22. 包装

〈カルテオロール塩酸塩 LA 点眼液 1% 「わかもと」〉

プラスチック点眼容器：2.5mL × 5 本

〈カルテオロール塩酸塩 LA 点眼液 2% 「わかもと」〉

プラスチック点眼容器：2.5mL × 5 本、2.5mL × 10 本

23. 主要文献

- 1) 臨床薬理試験 (ミケラン LA 点眼液 1% · 2% : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 2) 川瀬和秀 他：日本眼科学会雑誌. 2010 ; 114 : 976-982
- 3) 血漿中カルテオロール濃度の比較 (ミケラン LA 点眼液 1% · 2% : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 4) Kudo S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1997 ; 52 : 479-485
- 5) 第Ⅲ相比較臨床試験 (ミケラン LA 点眼液 1% · 2% : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 6) 全有効性試験の結果の比較検討 (ミケラン LA 点眼液 1% · 2% : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
- 7) 海外第Ⅲ相試験 (ミケラン LA 点眼液 1% · 2% : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.5)
- 8) 海外第Ⅲ相試験 (ミケラン LA 点眼液 1% · 2% : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.6)
- 9) Yabuuchi Y, et al. : Jpn J Pharmacol. 1974 ; 24 : 853-861
- 10) 新家 真 他：日本眼科学会雑誌. 1980 ; 84 : 2085-2091
- 11) 松生俊和 他：眼科臨床医報. 1983 ; 77 : 1654-1657
- 12) ウサギにおける眼圧上昇抑制作用 (ミケラン LA 点眼液 1% · 2% : 2007 年 4 月 18 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 13) 渡辺耕三 他：応用薬理. 1983 ; 26 : 1-8
- 14) 梅田和志 他：あたらしい眼科. 2013 ; 30 : 405-408
- 15) 社内資料：生物学的同等性試験 (1% 製剤)
- 16) 社内資料：生物学的同等性試験 (2% 製剤)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション
〒103-8330 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 2 号
TEL : 03-3279-0379 FAX : 03-3279-1272

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **わかもと製薬株式会社**
東京都中央区日本橋本町二丁目2番2号