

貯法：室温保存
有効期間：3年

	1%	2%
承認番号	23000AMX00154000	23000AMX00155000
販売開始	2003年9月	

緑内障・高眼圧症治療剤
カルテオロール塩酸塩点眼液

カルテオロール塩酸塩PF点眼液1%「日点」
カルテオロール塩酸塩PF点眼液2%「日点」

Carteolol Hydrochloride PF Ophthalmic Solution

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PF点眼液1%「日点」	カルテオロール塩酸塩PF点眼液2%「日点」
有効成分	1mL中 日局 カルテオロール塩酸塩 10mg	1mL中 日局 カルテオロール塩酸塩 20mg
添加剤	ホウ酸、ホウ砂、等張化剤	ホウ酸、ホウ砂

3.2 製剤の性状

販売名	カルテオロール塩酸塩PF点眼液1%「日点」	カルテオロール塩酸塩PF点眼液2%「日点」
pH	6.2～7.2	
浸透圧比	0.9～1.1	
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤	

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2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2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。食事摂取不良等体調不良の状態の患児にカルテオロール塩酸塩点眼液1%・2%を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)

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
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2) 副作用の項に記載の頻度は、原則としてミケラン点眼液1%・2%とミケランLA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、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

* 16.1.1 単回点眼

- ・カルテオロール塩酸塩2%点眼液を健康成人(11例)の両眼に20 μ Lずつ単回点眼した時の血漿中カルテオロール濃度は投与後15分に最高値1.33ng/mLを示し、減衰期の消失半減期は13.8時間であった¹⁾。
- ・カルテオロール塩酸塩2%点眼液を原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(7例)の両眼に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 \pm 標準誤差)は1.180 \pm 0.384ng/mL(点眼30分後)であった²⁾。

16.1.2 反復点眼

カルテオロール塩酸塩2%点眼液を原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(両眼に1滴、1日2回、12例)に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 \pm 標準偏差)は、3.198 \pm 1.500ng/mL(点眼2時間後)であった³⁾。

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(*in vitro*)⁴⁾。

16.5 排泄

カルテオロール塩酸塩2%点眼液を健康成人の両眼に1滴ずつ点眼した時、点眼後24時間までに点眼量の約16%がカルテオロールとして尿中に排泄され、この時のカルテオロール尿中排泄速度の半減期は約5時間であった⁵⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

正常眼圧緑内障患者22例を対象にカルテオロール塩酸塩2%点眼液1日2回18か月間点眼群(10例)と無治療経過観察群(12例)でのハンフリー視野計による視野測定値を比較検討した。その結果、カルテオロール塩酸塩点眼群は無治療経過観察群に比較し視野の指標であるMean deviation(MD)及びCorrected pattern standard deviation(CPSD)の悪化を有意に抑制した⁶⁾。

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⁷⁾。健康成人におけるフルオロフォトメトリー試験の結果、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^{8)、9)}。

18.2 眼圧下降作用

18.2.1 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¹⁰⁾。

18.2.2 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¹⁰⁾。

18.2.3 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¹⁰⁾。

18.3 眼底血流増加作用

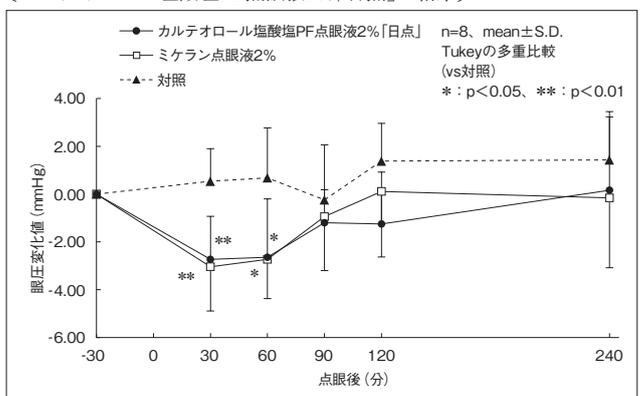
健康成人にカルテオロール塩酸塩2%点眼液を30 μ L、1回点眼し、レーザースペックル法により測定したところ、視神経乳頭末梢血流量の定量指標であるnormalized blur(NB)値の増加が認められた¹¹⁾。また、健康成人にカルテオロール塩酸塩2%点眼液を30 μ L、1日2回、連続21日間点眼し、レーザースペックル法により測定したところ、視神経乳頭末梢血流量の定量指標であるnormalized blur(NB)値の増加が認められた¹²⁾。

18.4 生物学的同等性試験

18.4.1 家兎正常眼に対する効果

家兎の正常眼を用いて、カルテオロール塩酸塩PF点眼液1%・2%「日点」とミケラン点眼液1%・2%について、それぞれ眼圧下降効果を比較した結果、有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された(Tukeyの多重比較)¹³⁾。

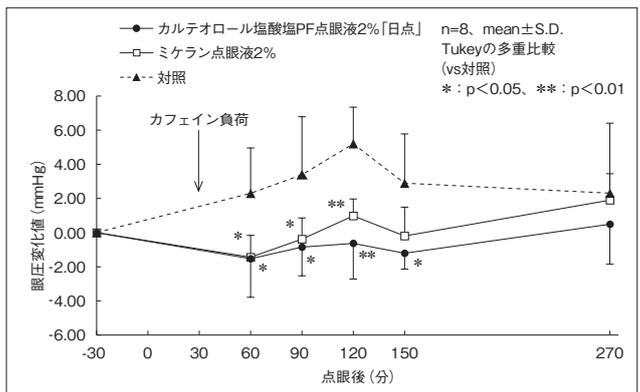
[カルテオロール塩酸塩PF点眼液2%「日点」の結果]



18.4.2 家兎実験的高眼圧眼に対する効果

家兎のカフェイン負荷による実験的高眼圧眼を用いて、カルテオロール塩酸塩PF点眼液1%・2%「日点」とミケラン点眼液1%・2%について、それぞれ眼圧上昇抑制・下降効果を比較した結果、有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された(Tukeyの多重比較)¹⁴⁾。

[カルテオロール塩酸塩PF点眼液2%「日点」の結果]



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)

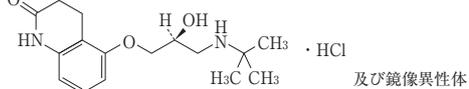
化学名：5-[(2R)-3-(1,1-Dimethylethyl)amino-2-hydroxypropyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one monohydrochloride

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。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℃(分解)

構造式：



20. 取扱上の注意

20.1 開栓後4週間経過した場合は、残液を使用しないこと。

20.2 アルミピロー包装開封後は、遮光して保存すること。

22. 包装

〈カルテオロール塩酸塩PF点眼液1%「日点」〉

プラスチック点眼容器 5mL×10本

〈カルテオロール塩酸塩PF点眼液2%「日点」〉

プラスチック点眼容器 5mL×10本

* 23. 主要文献

- 1) Ishii Y, et al. : J Clin Pharmacol. 2002; 42(9) : 1020-1026
- 2) 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
- 3) 川瀬和秀 他 : 日本眼科学会雑誌. 2010; 114(11) : 976-982
- 4) Kudo S, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1997; 52(6) : 479-485
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店. 2016 : C1301-C1305
- 6) 前田秀高 他 : 日本眼科学会雑誌. 1997; 101(3) : 227-231
- 7) Yabuuchi Y, et al. : Jpn J Pharmacol. 1974; 24(6) : 853-861
- 8) 新家真 他 : 日本眼科学会雑誌. 1980; 84(12) : 2085-2091
- 9) 松生俊和 他 : 眼科臨床医報. 1983; 77(10) : 1654-1657
- 10) 渡辺耕三 他 : 応用薬理. 1983; 26(1) : 1-8
- 11) 玉置泰裕 他 : 日本眼科学会雑誌. 1996; 100(1) : 55-62
- 12) Tamaki Y, et al. : Curr Eye Res. 1997; 16(11) : 1102-1110
- 13) 社内資料 : 生物学的同等性試験 I
- 14) 社内資料 : 生物学的同等性試験 II

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ロートニッテン株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒457-0038 名古屋市南区桜本町40番地の2
TEL : 0120-691-910 FAX : 052-823-9115

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **Rohto** ロートニッテン株式会社
名古屋市南区桜本町40番地の2