

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¹⁾, カルテオロール持続性点眼液研究会

¹⁾岐阜大学大学院医学系研究科眼科学

要 約

目 的：塩酸カルテオロール 1 % 持続性点眼液(持続製剤)の眼圧下降効果ならびに安全性を、塩酸カルテオロール 1 % 点眼液(現行製剤)と比較する。

対象と方法：原発開放隅角緑内障ならびに高眼圧症患者 146 例を塩酸カルテオロール 1 % 持続製剤群(74 例)または塩酸カルテオロール 1 % 現行製剤群(72 例)に無作為に割り付けし、持続製剤群は 1 日 1 回朝(夜にはプラセボを 1 回点眼)、現行製剤群は 1 日 2 回朝・夜に点眼した。点眼期間は 8 週間とし、点眼開始 2, 4, 8 週後に眼圧測定他、眼科諸検査を施行した。

結 果：両点眼群において、点眼 2, 4, 8 週後の眼圧は試験開始前に比べ有意に下降した。点眼 2, 4 および 8 週後の眼圧下降度は、持続製剤群でそれぞれ $-3.5 \pm$

0.2 (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様)、 -4.3 ± 0.2 および -4.6 ± 0.3 mmHg(両側、有意水準 5 %)、現行製剤群でそれぞれ -4.1 ± 0.2 , -4.4 ± 0.3 および -4.6 ± 0.2 mmHg(両側、有意水準 5 %)であった。両製剤の安全性プロファイルはほぼ同等であり、持続製剤の忍容性は現行製剤と同様に良好であった。

結 論：塩酸カルテオロール 1 % 持続製剤と現行製剤の眼圧下降効果は同等であり、安全性もほぼ同等である。(日眼会誌 111 : 463—472, 2007)

キーワード：塩酸カルテオロール, 持続性点眼液, 緑内障, 高眼圧症, 第Ⅲ相臨床試験

Ocular Hypotensive Effect of 1 % Carteolol Long-acting Eye Drops —A Double-masked, Randomized Phase III Study in Ocular Hypertension or Primary Open-angle Glaucoma Patients Comparing Long-acting Carteolol Eye Drops Vs. Current Product—

Tetsuya Yamamoto¹⁾ and the Carteolol Long-acting Formulation Study Group

¹⁾Department of Ophthalmology, Gifu University Graduate School of Medicine

Abstract

Purpose : To compare the ocular hypotensive activity and safety profile of long-acting 1 % carteolol hydrochloride eye drops(long-acting formulation) to those of 1 % carteolol hydrochloride eye drops(currently prescribed drug) for reduction of intraocular pressure.

Subjects and Methods : Patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension(146 cases) were assigned randomly to the long-acting drug group(74 cases) and the currently-prescribed drug group(72 cases). Long-acting eye drops were instilled once a day in the morning(along with one drop of placebo at night), and currently-prescribed eye drops were instilled twice a day in the morning and at night. Eye drops were administered for 8 weeks. Intraocular pressure was monitored at 2, 4, and 8 weeks after the initiation of drug instillation for evaluation of equivalence.

Results : Intraocular pressure was significantly reduced during the entire follow-up period in both groups. In the long-acting drug group, the reduc-

tion of intraocular pressure was -3.5 ± 0.2 , -4.3 ± 0.2 and -4.6 ± 0.3 mmHg at 2, 4, and 8 weeks, respectively(paired t test). In the currently-prescribed drug group, the reduction of intraocular pressure was -4.1 ± 0.2 , -4.4 ± 0.3 and -4.6 ± 0.2 mmHg at 2, 4, and 8 weeks(paired t test). The safety profile was similar in both groups, and the tolerance for the long-acting eye drops was as good as for the currently-prescribed eye drops.

Conclusion : Because the efficacy of both drugs was equivalent, with an identical safety profile, the long-acting eye drops seem to be an efficacious formulation for clinical use in Japanese glaucoma patients.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi(J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 463—472, 2007)

Key words : Carteolol hydrochloride, Long-acting eye drops, Glaucoma, Ocular hypertension, Phase III clinical study

別刷請求先 : 501-1194 岐阜市柳戸 1-1 岐阜大学大学院医学系研究科眼科学 山本 哲也
(平成 18 年 10 月 3 日受付, 平成 18 年 12 月 21 日改訂受理)

Reprint requests to : Tetsuya Yamamoto, M.D. Department of Ophthalmology, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japan

(Received October 3, 2006 and accepted in revised form December 21, 2006)

I 緒 言

緑内障は生涯にわたる持続的な眼圧コントロールが必要な疾患である。緑内障薬物療法において1日あたりの点眼回数を減らすことは、コンプライアンスの改善、副作用の軽減などに役立ち、きわめて重要である。既に本邦においては、製剤技術の改良により1日1回点眼使用を可能とした timolol maleate の持続製剤としてチモプトール® XE¹⁾(萬有製薬, 東京)とリズモン® TG²⁾(わかもと製薬, 東京)が, latanoprost や levobunolol とともに臨床使用されている。

近年, ショーパン/ボシュロム社(Montpellier, フランス)は, 点眼薬基剤に添加剤としてアルギン酸(alginate)を用いることで, 点眼された薬物の涙液滞留時間を延長させる製剤技術を開発した。これは, 点眼回数の削減につながり, 患者の点眼に対するコンプライアンスを高め, 多剤併用時の負担を軽減するとともに, 副作用を防止し有効成分の血中移行量を減少させて全身性副作用を軽減させるなどの点で有用であると考えられる。この新技術を応用したカルテオロール持続性点眼液は, フランスにおける臨床試験において1日1回点眼により, 1日2回点眼薬と同等の有効性および安全性が得られることが報告されている³⁾⁴⁾。フランスでは, 2001年10月にカルテオロール1%持続性点眼液, 2002年3月には同2%持続性点眼液の製造販売が認可され, 他のEU諸国においても臨床使用されている。

塩酸カルテオロール(ミケラン®点眼液, 大塚製薬, 東京)は, 本邦において1984年に承認されて以来20年以上にわたり臨床使用されてきた非選択的β遮断薬である。本剤は, 他のβ遮断薬とは異なり内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity: ISA)を有し⁵⁾⁶⁾, 心拍数低下および心収縮力の抑制が少ないとされる⁷⁾⁸⁾。また, ISAを有さない交感神経β遮断薬と比べてHDL-コレステロールを低下させないことが報告されている⁹⁾。さらに, 眼科的には視神経乳頭血流改善効果を有するとの報告¹⁰⁾¹¹⁾や, 眼刺激性が低く¹²⁾¹³⁾角膜障害を生じにくい¹⁴⁾との報告もある。こうした特徴は, 高齢者を含む緑内障患者に長期にわたり点眼する薬物としては望ましいものである。

今回, フランスの製剤と同一成分の塩酸カルテオロール持続性点眼液の日本人の原発開放隅角緑内障ならびに高眼圧症患者における有用性を検討する目的で, 無作為化二重盲検第Ⅲ相試験として, 現行の塩酸カルテオロール1%点眼液(1日2回点眼)と1%持続製剤(1日1回点眼)の8週間反復点眼による眼圧下降効果ならびに安全性について比較検討を行ったので報告する。

II 対象と方法

本臨床試験は表1に示す全国の27施設において,

表 1 研究機関一覧(カルテオロール持続性点眼液研究会)

医療機関名	治験責任医師名
順天堂大学医学部附属順天堂医院眼科	村上 晶
東邦大学医学部附属大森病院眼科	朽久保哲男
東京都教職員互助会三楽病院眼科	岡島 修
聖マリアンナ医科大学病院眼科	青山裕美子
山梨大学医学部附属病院眼科	小暮 諭
新潟大学医学部附属病院眼科	白柏 基宏
新潟市民病院眼科	藤井 青
岐阜大学医学部附属病院眼科	川瀬 和秀
大垣市民病院眼科	一圓 公治
多治見市民病院眼科	岩瀬 愛子
京都府立医科大学附属病院眼科	森 和彦
関西医科大学附属病院眼科	安藤 彰
大阪医科大学附属病院眼科	杉山 哲也
愛仁会高槻病院眼科	齋藤総一郎
景岳会南大阪病院眼科	澤田 達
近畿大学医学部附属病院眼科	松本 長太
国立大阪病院眼科	木内 良明
和歌山県立医科大学附属病院眼科	吉富 健志
産業医科大学病院眼科	永谷 建
佐賀医科大学医学部附属病院眼科	小林 博
熊本大学医学部附属病院眼科	米村 昌宏
琉球大学医学部附属病院眼科	澤口 昭一
公立学校共済組合関東中央病院眼科	安藤 一彦
杉浦眼科	杉浦 毅
医療法人社団富士青陵会中島眼科クリニック	中島 徹
むらまつ眼科医院	村松 知幸
埼玉県済生会栗橋病院眼科	須藤 史子

順不同

2003年2月~12月の間に実施された。試験実施に先立ち, 各施設の臨床試験倫理審査委員会において試験の倫理的および科学的妥当性が審査され, すべての施設で承認された。また, 本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則ならびに「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」を遵守し実施した。

本研究の対象は表2に示すとおりである。選択基準は, 性別および入院・外来を問わず, 年齢20~80歳でスクリーニング終了時の眼圧が21 mmHg以上30 mmHg未満(片眼可, ただし片眼が30 mmHg以上の場合は除外)の原発開放隅角緑内障または高眼圧症の患者とした。矯正視力が0.2以下の者や, 本試験前から継続している眼圧下降治療について, washout 期間中の眼圧下降治療の中断が患者にリスクを与えると判断された者などは除外とした。スクリーニング実施前に, すべての被験者に対して試験の内容および予想されるリスクなどについて十分に説明し, 文書による同意を取得した。

試験薬として, 塩酸カルテオロール持続性点眼液1%(大塚製薬, ロット番号01H92A001A), 対照薬として, 塩酸カルテオロール点眼液1%(大塚製薬, ロット番号01H90A001), プラセボとして, 塩酸カルテオロール持続性点眼液1%の基剤(大塚製薬, ロット番号01H91P000)を使用した。いずれの薬剤も大塚製薬か

表 2 選択基準および除外基準

選択基準
① 年齢 20～80 歳。
② 性別および入院・外来は問わない。
③ スクリーニング終了時の眼圧が 21 mmHg 以上 30 mmHg 未満(片眼可)。ただし片眼が 30 mmHg 以上の場合は除外した。
除外基準
① 矯正視力が 0.2 以下の者。
② 本試験前から継続している眼圧下降治療について、washout 期間中の眼圧下降治療の中断が患者にリスクを与えると判断された者。
③ コンタクトレンズ装用者、あるいは装用中止から治験薬開始までが 1 か月以内の者。
④ 重症の眼乾燥症あるいは既往のある者。
⑤ 同意取得前 2 か月以内に角膜に異物が混入した者、急性の眼感染症あるいは炎症性の眼疾患に罹患した者。
⑥ 同意取得前 1 年以内にヘルペス性角膜炎あるいは角膜潰瘍に罹患した者。
⑦ 急性あるいは慢性の閉塞隅角が確認された者、あるいは既往のある者。
⑧ 糖尿病網膜症あるいは視野に影響を及ぼす網膜疾患のある者。
⑨ 白内障手術、線維柱帯切開術、線維柱帯切除術を含む眼内手術を受けた者(レーザー線維柱帯形成術は 3 か月以内に施行した者)。あるいは眼圧に影響を及ぼすと考えられる程度の眼外傷の既往のある者。
⑩ スクリーニング終了時検査に、中等度以上の眼科的自覚症状または他覚症状が認められた者。
⑪ 眼圧に影響を及ぼすことが予想される薬剤の全身投与を受けている者。
⑫ 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者。
⑬ 気管支喘息、気管支痙攣またはそれらの既往歴のある者、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある者。
⑭ 塩酸カルテオロール点眼液に過敏症を有する者。
⑮ 肺高血圧による右心不全のある者、うっ血性心不全のある者。
⑯ コントロール不十分な糖尿病のある者。
⑰ 糖尿病性ケトアシドーシスおよび代謝性アシドーシスのある者。
⑱ 大動脈狭窄、レイノー症状、間歇性跛行症および褐色細胞腫のある者。
⑲ 重症筋無力症のある者。
⑳ 妊婦または妊娠している可能性のある者および授乳中の者。
㉑ 肝臓、腎臓疾患を合併している者で医師が除外すべきと判断した者。
㉒ 点眼開始前 3 か月以内に他の治験に組み入れられている者。
㉓ Washout 期間を満たしていない患者、もしくはスクリーニング期間中に薬物療法や手術による眼圧降下治療が必要とされた患者。
㉔ その他、医師が本治験を安全に実施するのに不適当と判断した者。

ら提供を受けた。試験薬剤の外観については、コンローラーが外観の識別が不能であることを確認した。持続性点眼液は、1 ml 中塩酸カルテオロール 10 mg を含有し、点眼液の粘性を高めるアルギン酸を添加した製剤であり、対照薬は通常の臨床使用製剤であった。

本試験は 2 群並行の無作為化二重盲検試験として実施した。被験者を塩酸カルテオロール 1 % 持続性点眼液(以下、持続製剤)群と塩酸カルテオロール 1 % 点眼液(以下、現行製剤)群のいずれかに無作為に割り付けし、持続製剤群では持続製剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回朝、およびプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回夜、罹患眼に 8 週間点眼し、現行製剤群では 1 回 1 滴、1 日 2 回朝・夜に、同じく罹患眼に 8 週間点眼した。点眼対象眼はスクリーニング終了時眼圧の高い方の眼とし、同値の場合は右眼とした。

臨床試験担当医師は、試験開始前にスクリーニング検査を実施し、この時点で抗緑内障薬の投与を受けている患者については薬物の投与を中止する washout 期間を設けた。Washout 期間は、交感神経 β 遮断薬、 α 遮断薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、プロスタグランジン系点眼薬では 4 週間以上、その他の抗緑内障薬の場合は 2 週間以上とした。

本臨床試験の点眼期間は 8 週間とし、点眼期間終了後に 1～4 週間のフォローアップ期間を設けた(フォローアップ期間は緑内障治療可能)。スクリーニング開始時および終了時、点眼 2、4、8 週後、フォローアップ検査時に表 3 に示すようなスケジュールで検査、観察を行った。スクリーニング終了時および点眼 2、4、8 週後の眼圧測定は午前 9～11 時の間に測定し、当日の午前中の点眼は検査終了後に行うこととした。検査項目および内容は表 4 のとおりとした。眼圧は各来院日の午前 9 時から午前 11 時の間に同一検者が Goldmann 圧平眼圧計により測定した。点眼期間中には眼圧の他に眼科的自覚症状、角膜・結膜などの眼科的他覚所見、視力などの眼科的検査、脈拍数・血圧測定を実施した。視野および隅角検査はスクリーニング期間中に測定し、血液検査、血液生化学検査などの臨床検査は点眼期間の前後で実施した。

有効性評価の主要評価項目として、点眼 8 週後における各点眼群の眼圧下降度(点眼開始日の眼圧測定値からの差)の平均値の差を用いることを試験開始前に決定した。また、副次的評価項目として、点眼 2、4、8 週後の各時点における眼圧測定値および眼圧下降度と、点眼 2、4 週後の各時点および点眼終了時(点眼 8 週後の眼圧

表 3 調査実施スケジュール

	スクリーニング*		評価期間			フォローアップ
	開始時	終了時	2 週後 (11～17 日後)	4 週後 (25～31 日後)	8 週後 (49～63 日後) または中止時	1～4 週間 (4～31 日)
患者背景・同意取得	●					
治験薬の処方		●	●	●		
点眼状況			●	●	●	
併用薬	●	●	●	●	●	
眼圧測定	● (必要に応じて スクリーニング 期間中に眼圧を 測定する) 午前中	● 午前 9：00 ～11：00	● 午前 9：00 ～11：00	● 午前 9：00 ～11：00	● 午前 9：00 ～11：00	● 午前中
隅角，視野	●	または ●				
眼科的自覚症状		●	●	●	●	●
点眼の忍容性			●	●	●	
眼科的他覚所見		●		●	●	
眼科的検査 (矯正視力，瞳孔径， 中間透光体，眼底)	●	●		●	●	
身体的徴候および症状		●	●	●	●	●
脈拍数，血圧	●	●	●	●	●	
臨床検査	●				●	● [#]
有害事象						→

*：2 週間以上(11 日以上)または 4 週間以上(25 日以上)．ただし無治療例についてはスクリーニング期間の制限は設けない．

[#]：必要に応じて実施

各来院日午前中の点眼は，検査終了後に実施した．

表 4 検査項目

検査項目	検査方法・内容
眼圧	Goldmann 圧平眼圧計により測定
隅角，視野	測定方法は問わない
眼科的自覚症状	霧視，羞明感，そう痒感，眼痛，異物感，流涙などの有無および程度
点眼時の忍容性	点眼時の支障の有無および支障の程度
眼科的他覚所見	眼瞼，結膜，角膜，前房などの異常の有無および程度
眼科的検査	矯正視力，瞳孔径，中間透光体，眼底検査
身体的徴候および症状	問診にて異常を記録
理学的検査	安静座位 5 分後の脈拍数および血圧(収縮期，拡張期)
安静時心電図*	安静仰臥位で標準 12 誘導心電図を記録
臨床検査	血液学検査，生化学検査，尿定性半定量検査

*：心電図検査は 2 施設のみで実施された．

測定が行われていない場合には最も点眼 8 週後に近い測定日の眼圧値を採用)における各点眼群の眼圧下降度の平均値の差を用いることとした．安全性の評価には，身体的徴候および症状，眼科的自覚症状および他覚所見，眼科的検査，脈拍数，血圧，臨床検査を用いて，有害事象を判定した．また，点眼時の忍容性についても概括的な評価を行った．

眼圧測定値に関しては，点眼開始日と各時点における測定値について，対応のある t 検定(両側，有意水準 5 %)による有意差検定を行った．そのうえで，眼圧下降度の平均値の差に関しては，各群の眼圧下降度の平均値の差の 95 % 信頼区間を算出し，同等限界(±1.5 mmHg)以内であれば，眼圧下降度は同等と結論することにした．また，眼圧下降量 2 mmHg 未満の症例の割

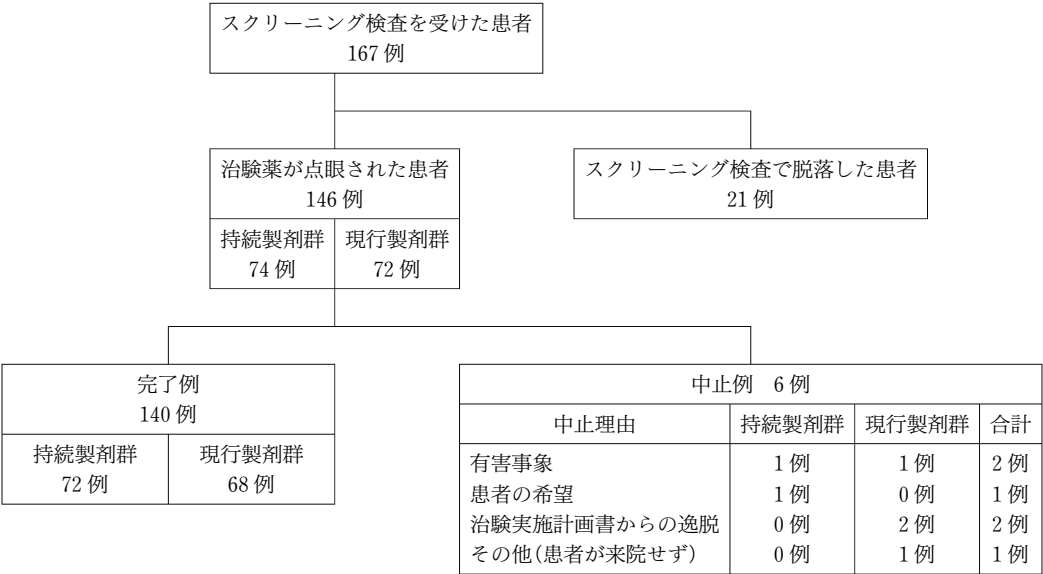


図 1 評価対象例数(同意取得例数および評価対象患者の内訳)。
持続製剤：塩酸カルテオロール 1%持続性点眼液，現行製剤：塩酸カルテオロール 1%点眼液

合の有意差検定には Fisher’s exact test(両側，有意水準 5 %)を用いた。安全性解析対象は，試験薬を少なくとも 1 回は点眼されたすべての患者を解析対象とした。有害事象発現率および副作用発現率を算出し，Fisher’s exact test(両側，有意水準 15%)を行った。人口統計学的特徴に関しては，データの質に応じて，Fisher’s exact test(両側，有意水準 15%)または t 検定(両側，有意水準 15%)を行った。

III 結 果

167 例のスクリーニング検査を実施した。このうち 21 例は同意撤回またはスクリーニング検査で不適格と判断されたために除外され，実薬投与に至った症例は 146 例(持続製剤群 74 例，現行製剤群 72 例)であった。うち 6 例(持続製剤群 2 例，現行製剤群 4 例)は 8 週間の実薬投与を完遂できず途中で試験中止となったため，有効性解析対象は 140 例(持続製剤群 72 例，現行製剤群 68 例)であった(図 1)。

有効性解析対象 140 例の背景を表 5 に示す。年齢，性別，診断名，前治療薬，眼科疾患の前処置(手術/処置)，既往歴，合併症，併用薬，眼に対する併用療法(手術/処置)，視野障害，視神経乳頭陥凹乳頭径比，スクリーニング終了時眼圧，収縮期血圧および拡張期血圧に関し，持続製剤群と現行製剤群との間に統計学的な有意差は認められなかった。スクリーニング終了時脈拍数については持続製剤群 75.4±11.5(平均値±標準偏差)拍/分，現行製剤群 72.0±11.3(平均値±標準偏差)拍/分と両群間で有意差が認められた(p=0.0863)。

点眼 2，4 および 8 週後における両点眼群の眼圧測定値，眼圧下降度，両点眼群の眼圧下降度の平均値の群間

差およびその 95% 信頼区間を表 6，7，8 に示す。主要評価項目である点眼 8 週後における眼圧下降度の平均値の群間差の 95% 信頼区間は-0.67~0.85 mmHg であり，同等性の許容限界である±1.5 mmHg に含まれていた。以上より，持続製剤 1 % の眼圧下降効果は現行製剤 1 % と同等であると判断した。

持続製剤群の点眼 2，4 および 8 週後の眼圧下降度は，それぞれ-3.5±0.2(平均値±標準誤差，以下同様)，-4.3±0.2 および-4.6±0.3 mmHg であり，現行製剤群の点眼 2，4 および 8 週後の眼圧下降度は，それぞれ-4.1±0.2，-4.4±0.3 および-4.6±0.2 mmHg と点眼前と比較していずれも有意に下降した(p=0.0000，表 7，8)。眼圧下降度の推移を図 2 に示す。また，眼圧下降量 2 mmHg 未満の症例の割合は，点眼 2 週後に持続製剤群 10 例(14.1%)，現行製剤群 5 例(7.6%) (p=0.2789)，4 週後に持続製剤群 8 例(11.3%)，現行製剤群 4 例(6.2%) (p=0.3715)，8 週後に持続製剤群 3 例(4.3%)，現行製剤群 4 例(6.2%) (p=0.7107)であり，全期間を通じて両群間に有意差を認めなかった。

スクリーニング終了時の眼圧が 21~24 mmHg の群と 25~29 mmHg の群に層別して解析を行った。21~24 mmHg 群における眼圧下降度の平均値は，持続製剤群の点眼 2，4 および 8 週後で，それぞれ-3.4±0.3(平均値±標準誤差，以下同様)，-4.2±0.2 および-4.4±0.3 mmHg であり，現行製剤群の点眼 2，4 および 8 週後の眼圧下降度は，それぞれ-3.7±0.2，-4.0±0.3 および-4.3±0.3 mmHg であった。また，25~29 mmHg 群における眼圧下降度の平均値は，持続製剤群の点眼 2，4 および 8 週後で，それぞれ-3.6±0.6，-4.5±0.7 および-5.5±1.0 mmHg であり，現行製剤群の

表 5 患者背景

		持続製剤群 (72 例)	現行製剤群 (68 例)	p 値
性別				
男		27 (37.5)	28 (41.2)	0.7300 ¹⁾
女		45 (62.5)	40 (58.8)	
診断名				
原発開放隅角緑内障		39 (54.2)	32 (47.1)	0.4989 ¹⁾
高眼圧症		33 (45.8)	36 (52.9)	
スクリーニング開始時の受診区分				
入院		0	0	—
外来		72 (100.0)	68 (100.0)	
スクリーニング終了時の眼圧				
21 mmHg 以上 24 mmHg 以下		58 (80.6)	59 (86.8)	0.3672 ¹⁾
25 mmHg 以上 30 mmHg 未満		14 (19.4)	9 (13.2)	
前治療薬				
緑内障治療薬 (眼圧下降薬)	有	35 (48.6)	34 (50.0)	1.0000 ¹⁾
	無	37 (51.4)	34 (50.0)	
眼科以外の疾患	有	29 (40.3)	28 (41.2)	1.0000 ¹⁾
	無	43 (59.7)	40 (58.8)	
眼科疾患	有	18 (25.0)	17 (25.0)	1.0000 ¹⁾
	無	54 (75.0)	51 (75.0)	
眼科疾患の前処置 (手術等)				
有		2 (2.8)	2 (2.9)	1.0000 ¹⁾
無		70 (97.2)	66 (97.1)	
既往症				
眼科以外の疾患	有	10 (13.9)	8 (11.8)	0.8030 ¹⁾
	無	62 (86.1)	60 (88.2)	
眼科疾患	有	18 (25.0)	11 (16.2)	0.2172 ¹⁾
	無	54 (75.0)	57 (83.8)	
合併症				
眼科以外の疾患	有	36 (50.0)	34 (50.0)	1.0000 ¹⁾
	無	36 (50.0)	34 (50.0)	
眼科疾患	有	34 (47.2)	33 (48.5)	1.0000 ¹⁾
	無	38 (52.8)	35 (51.5)	
併用薬				
眼科以外の疾患	有	29 (40.3)	26 (38.2)	0.8633 ¹⁾
	無	43 (59.7)	42 (61.8)	
眼科疾患	有	11 (15.3)	9 (13.2)	0.8115 ¹⁾
	無	61 (84.7)	59 (86.8)	
眼に対する併用療法 (手術など)				
有		0	1 (1.5)	0.4857 ¹⁾
無		72 (100.0)	67 (98.5)	
視野障害				
有		35 (48.6)	27 (39.7)	0.3113 ¹⁾
無		37 (51.4)	41 (60.3)	
視神経乳頭部の緑内障性陥凹				
有		40 (55.6)	34 (50.0)	0.6116 ¹⁾
無		32 (44.4)	34 (50.0)	
年齢 (歳；同意取得時)		57.8±12.9	58.9±10.6	0.5735 ²⁾
スクリーニング終了時眼圧 (mmHg)		23.1± 2.0	22.8± 1.8	0.4464 ²⁾
スクリーニング終了時脈拍数 (拍/分)		75.4±11.5	72.0±11.3	0.0863 ²⁾
スクリーニング終了時収縮期血圧 (mmHg)		133.4±20.8	135.5±22.8	0.5648 ²⁾
スクリーニング終了時拡張期血圧 (mmHg)		79.5±13.0	78.9±12.6	0.7852 ²⁾

数値は例数 (%). ただし, 年齢, スクリーニング終了時の眼圧, 脈拍数, 血圧は平均値±標準偏差で示した.
1) Fisher's exact test (両側). 2) t-test (両側).

点眼 2, 4 および 8 週後の眼圧下降度は、それぞれ -6.2 ± 0.8 , -7.2 ± 0.8 および -6.6 ± 0.4 mmHg であった。層別解析結果では、21~24 mmHg 群に比して 25~29 mmHg 群のサブグループの方が、眼圧下降度が大きかった(表 9)。

本臨床試験の安全性解析対象は 146 例(持続製剤群 74 例, 現行製剤群 72 例)であった。有害事象および副作用(被験薬との因果関係が否定できない有害事象)の発現頻度については、両群間に有意差はみられなかった(表

10)。本試験において、死亡および重篤な有害事象はいずれの群にも認められなかったが、重要な有害事象として、持続製剤群で頭痛が 1 例 1 件、現行製剤群でアレルギー性結膜炎が 1 例 1 件認められた。これらの症状は軽度であったが、いずれも点眼中止後に回復が認められた

表 6 点眼 8 週後における眼圧下降度の平均値	
点眼 8 週後	
持続製剤 1%	例数
	70
	平均値
	-4.6
現行製剤 1%	標準誤差
	0.3
	例数
	65
	平均値
	-4.6
	標準誤差
	0.2
平均値の差	
0.09	
95%信頼区間(L~U)	
-0.67~0.85	
単位:mmHg. L:下限値. U:上限値.	

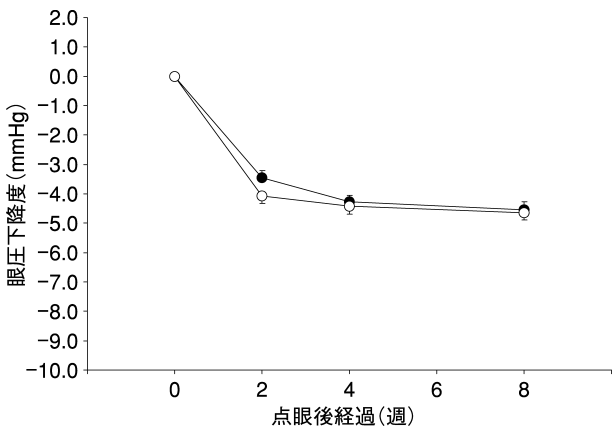


図 2 眼圧下降度の推移(評価眼)(塩酸カルテオロール持続性点眼群および塩酸カルテオロール点眼群の点眼 2, 4, 8 週後の眼圧下降度の推移)。(平均値±標準誤差)
●: 塩酸カルテオロール持続性点眼群
○: 塩酸カルテオロール点眼群

表 7 各時点における眼圧測定値							
治験薬点眼		点眼 2 週後		点眼 4 週後		点眼 8 週後	
開始日		p 値*		p 値*		p 値*	
持続製剤 1%							
例数	72	71		71		70	
平均値	23.1	19.6	0.0000	18.8	0.0000	18.4	0.0000
標準誤差	0.2	0.3		0.3		0.3	
95% 信頼区間 (L～U)	22.59～23.54	18.89～20.26		18.17～19.46		17.77～19.11	
現行製剤 1%							
例数	68	66		65		65	
平均値	22.8	18.7	0.0000	18.4	0.0000	18.2	0.0000
標準誤差	0.2	0.2		0.3		0.3	
95% 信頼区間 (L～U)	22.40～23.25	18.28～19.18		17.87～18.93		17.70～18.70	

* : t-test. 単位:mmHg.

表 8 各時点における眼圧下降度の平均値			
		点眼 2 週後	点眼 4 週後
点眼終了時			
持続製剤 1%			
例数		71	71
平均値		-3.5	-4.3
標準誤差		0.2	0.2
現行製剤 1%			
例数		66	65
平均値		-4.1	-4.4
標準誤差		0.2	0.3
平均値の差		0.61	0.15
95% 信頼区間 (L~U)		-0.07~1.29	-0.57~0.87

単位:mmHg. L:下限値. U:上限値.

表 9 点眼前の眼圧値別にみた眼圧下降度

点眼前眼圧		点眼 2 週後	点眼 4 週後	点眼 8 週後
21～24 mmHg				
持続製剤群	例数	58	57	57
	平均値±標準誤差	-3.4±0.3	-4.2±0.2	-4.4±0.3
	95% 信頼区間	-3.98～-2.88	-4.68～-3.74	-4.90～-3.81
現行製剤群	例数	57	56	56
	平均値±標準誤差	-3.7±0.2	-4.0±0.3	-4.3±0.3
	95% 信頼区間	-4.15～-3.32	-4.51～-3.42	-4.86～-3.82
25～29 mmHg				
持続製剤群	例数	13	14	13
	平均値±標準誤差	-3.6±0.6	-4.5±0.7	-5.5±1.0
	95% 信頼区間	-4.93～-2.30	-5.91～-3.09	-7.56～-3.27
現行製剤群	例数	9	9	9
	平均値±標準誤差	-6.2±0.8	-7.2±0.8	-6.6±0.4
	95% 信頼区間	-8.17～-4.27	-8.97～-5.47	-7.58～-5.53

表 10 有害事象の発現頻度

	持続製剤 1%			現行製剤 1%			p 値*
	例数	%	件数	例数	%	件数	
安全性解析対象例数	74			72			
有害事象発現例数	36	48.6	82	34	47.2	73	0.8701
重篤な有害事象発現例数	0	0.0	0	0	0.0	0	—
重要な有害事象発現例数	1	1.4	1	1	1.4	1	1.0000
副作用発現例数	9	12.2	11	10	13.9	16	0.8093
死亡例数	0	0.0		0	0.0		—

％：各点眼群における安全性解析対象例数に対する割合。
*：有害事象または副作用の発現率に関する Fisher’s exact test (両側)。

表 11 器官別大分類別有害事象および副作用発現頻度

器官別大分類	有害事象				副作用			
	持続製剤 1% 例数	%	現行製剤 1% 例数	%	持続製剤 1% 例数	%	現行製剤 1% 例数	%
心臓障害	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
眼障害	25	33.8	22	30.6	5	6.8	9	12.5
胃腸障害	6	8.1	4	5.6	1	1.4	0	0.0
全身障害および投与局所様態	3	4.1	1	1.4	0	0.0	1	1.4
感染症および寄生虫症	5	6.8	9	12.5	0	0.0	0	0.0
臨床検査	8	10.8	7	9.7	0	0.0	2	2.8
代謝および栄養障害	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	2.7	1	1.4	0	0.0	0	0.0
神経系障害	4	5.4	1	1.4	3	4.1	0	0.0
腎および尿路障害	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	3	4.1	4	5.6	1	1.4	0	0.0

％：各点眼群における安全性解析対象例数に対する割合。

ため、被験薬との関連性は否定されなかった。
有害事象の種類に関し、両点眼群に相違はみられなかった(表 11)．有害事象の中では眼障害が最も多く、その発現頻度は持続製剤群 74 例中 25 例(33.8％)，現行

製剤群 72 例中 22 例(30.6％)であった．眼障害の種類は両群において同様であった．また、眼障害の重症度については持続製剤群では、霰粒腫，結膜炎，眼痛，点状角膜炎の各 1 例が中等度であり，現行製剤 1％群では，

表 12 点眼 8 週後の眼の不快症状の発現件数 (副作用として報告されたもの)

種類	持続製剤 1%	現行製剤 1%
眼刺激		4
眼痛		
眼乾燥	1	
眼そう痒症	1	2
霧視	1	1
眼の異常感		1
羞明		
眼部不快感		
眼瞼そう痒症		1
流涙増加		
眼脂	1	
発現件数	4 件	9 件
発現例数/評価対象例数 (発現率)	4/74 例 (5.4%)	8/72 例 (11.1%)

表中数値は発現件数

眼の異常感，眼瞼炎，結膜炎，眼瞼そう痒症の各 1 例が中等度であった。

眼障害以外の有害事象については持続製剤 1 % では，血圧上昇の 3 例，鼻咽頭炎の 2 例，消化器不調，皮膚乾燥，湿疹の各 1 例が中等度であり，現行製剤 1 % では，鼻咽頭炎の 3 例，接触性皮膚炎の 2 例，十二指腸ポリープ，胃炎，脂漏性皮膚炎，低血糖症の各 1 例が中等度であった。高度と判定された有害事象は，眼障害/眼障害以外を問わず，いずれの点眼群においても認められなかった。

本試験で認められた副作用は，いずれの群においても国内における現行製剤 (商品名：ミケラン®点眼液 1%，2 %) 市販後の使用成績調査および国内外の副作用報告で既知のものであり，未知のものは認められなかった。また，両群で副作用の種類に相違はなかった。副作用の中では眼障害が持続製剤群 74 例中 5 例 (6.8%)，現行製剤群 72 例中 9 例 (12.5%) と最も多く，それ以外の副作用はいずれも頻度が 1～3 例であった (表 11)。

霧視，羞明感，そう痒感，眼痛，異物感，流涙などの眼の不快症状は，持続製剤群で 74 例中 4 例 4 件 (5.4 %)，現行製剤群で 72 例中 8 例 9 件 (11.1%) 発現し，その頻度や種類に違いは認められなかった (表 12)。

副作用としての臨床検査値異常発現症例は，現行製剤群で 2 例 3 件 (総コレステロール上昇，GOT および GPT の上昇) であったが，持続製剤群では認められなかった。脈拍数，血圧，矯正視力，瞳孔径，中間透光体検査，眼底検査，眼科的自覚症状および他覚所見に関しても，問題となる所見はいずれの群においても認められなかった。

Ⅳ 考 按

塩酸カルテオロール持続性点眼液は，従来の塩酸カル

テオロール点眼液 (1 日 2 回点眼) にアルギン酸を添加することで，1 日 1 回点眼によっても従来の水溶性製剤の 1 日 2 回点眼と同等の眼圧下降効果を得ることを目指した製剤である。本薬剤は既にフランスを含む EU 諸国において臨床使用されているが，日本人緑内障患者においても同様に有効であるか否かを検討する目的で行った本臨床試験において，眼圧は持続製剤，現行製剤とも点眼期間中有意に下降し，また，点眼期間中点眼 8 週後における眼圧下降度の平均値の群間差の 95 % 信頼区間は -0.67 ～ 0.85 mmHg であり，同等性の許容限界としてあらかじめ設定した ±1.5 mmHg に含まれることから，カルテオロール 1 % 持続製剤の眼圧下降効果は現行 1 % 製剤と同等であると考えられる。

本試験の点眼 8 週後における眼圧下降度 (平均値) は両群ともに -4.6 mmHg であったのに対し，フランスの試験における点眼 60 日後 (本試験の点眼 8 週後にほぼ相当) の眼圧下降度は，持続製剤群 -6.32 mmHg，現行製剤群 -5.67 mmHg であった³⁾。フランスの試験において眼圧下降度が大きかった理由は，点眼開始前の眼圧が，フランスでは持続製剤群 24.5 mmHg，現行製剤群 24.8 mmHg，日本では持続製剤群 23.1 mmHg，現行製剤群 22.8 mmHg と，フランスの試験の方が本試験に比べて高値であったことによると考えられる。本試験でも，スクリーニング終了時の眼圧によるサブグループ解析において，点眼開始日の眼圧が高い群 (25～29 mmHg) では眼圧下降度が大きく，また，このサブグループでは点眼 8 週後の眼圧は持続製剤群 18.4 mmHg，現行製剤群 18.2 mmHg であり，フランスの試験の点眼 60 日後の眼圧 (持続製剤群 18.2 mmHg，現行製剤群 19.1 mmHg) と同程度であったことから，フランス人と日本人における眼圧下降作用の強度には違いはないものと考えられる。

一般に，点眼液の薬効持続性を向上させるためには，房水内への薬物移行性を高めることを目的として粘稠性の高い添加剤が使用される。既に臨床使用されているマレイン酸チモロールの 1 日 1 回製剤であるチモプトール®XE とリズモン®TG では，添加剤として，それぞれ Gelrite® およびメチルセルロースが使用されている。両チモロール製剤とも従来製剤の 1 日 2 回点眼とほぼ同等の眼圧下降効果が得られるが¹⁾²⁾，チモプトール®XE は第Ⅲ相試験において，添加剤である Gelrite® の粘性に起因すると考えられる「霧視」，「べたつき」などの不快症状が対照薬 (従来製剤) に比して高頻度に報告されている¹⁾。リズモン®TG のマレイン酸チモロールを対照薬とした第Ⅲ相試験では，眼局所症状の発現頻度は対照薬と違いは認められなかったと報告²⁾されている。塩酸カルテオロール持続性点眼液では比較的粘性の低いアルギン酸が添加剤として用いられている。本試験では患者の点眼時不快症状を正確に捉えるために，自覚症状であ

る「霧視，羞明感，そう痒感，眼痛，異物感，流涙」を聞き取り調査した。その結果，点眼時に生じた眼の不快症状は，持続製剤群で4例4件(5.4%；眼乾燥，眼脂，霧視，眼そう痒症)，現行製剤群で8例9件[11.1%；眼の異常感，眼刺激(4例)，霧視，眼瞼そう痒症，眼そう痒症(2例)]であり，持続製剤1%は現行製剤1%と比較して使用感に差のないことが明らかとなった。フランスで実施された2つの第Ⅲ相試験では，眼圧下降効果，安全性，点眼時の忍容性のいずれに関しても，持続製剤の1日1回点眼は現行製剤の1日2回点眼と同等であり，霧視などの不快症状も現行製剤と比べて遜色のないことが既に示されている³⁾⁴⁾。フランスの試験における不快症状の発現頻度は，持続製剤1%で74例中6例(8.1%)，現行製剤1%で75例中5例(6.7%)，持続製剤2%で120例中20例(16.7%)，現行製剤2%で115例中25例(21.7%)であった。フランスの臨床試験と本試験の結果から，持続製剤は現行製剤と比べて霧視などの眼の不快症状を増加させる可能性は低いと思われる。

有害事象および副作用(試験薬との因果関係が否定できない有害事象)の発現頻度についても，持続製剤点眼群と現行製剤点眼群間に有意差は認められなかった。この結果から，安全性プロファイルに関しても，塩酸カルテオロール持続製剤と現行製剤は同等であると考えられる。

本試験では，塩酸カルテオロール1%持続性点眼液は，現行の塩酸カルテオロール1%点眼液と比べて眼圧下降効果は同等であり，忍容性は同様に良好であった。点眼のコンプライアンス向上，点眼に対する患者の負担軽減，全身性有害事象の軽減という観点から，本剤は臨床上有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 北澤克明，東 郁郎，塚原重雄，米虫節夫：1日1回点眼製剤 Timolol GS 点眼液—チモロール点眼液1日2回点眼との臨床第Ⅲ相比較試験—。あたらしい眼科 13：143—154, 1996.
- 2) 北澤克明，塚原重雄，東 郁郎，阿部春樹，三嶋弘，根木 昭，他：原発解放隅角緑内障および高眼圧症に対する WP-934 点眼液の第Ⅲ相試験—0.5% チモプトール®点眼液との比較試験—。臨床医薬 12：2683—2701, 1996.
- 3) 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 Ophtalmol 26 : 131—136, 2003.
- 4) Demailly P, Allaire C, Trinquand C ; Once-daily Carteolol Study Group : Ocular hypotensive efficacy and safety of once daily carteolol alginate. Br J Ophthalmol 85 : 921—924, 2001.
- 5) Frishman W, Kosits J : The significance of intrinsic sympathomimetic activity in beta-adrenoreceptor blocking agents. Cardiovasc Rev Rep 3 : 503—512, 1982.
- 6) Zimmerman TJ : Topical ophthalmic beta blockers : A comparative review. J Ocul Pharmacol 9 : 373—384, 1993.
- 7) 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 24 : 853—861, 1974.
- 8) Kitazawa Y : Multicenter double-blind comparisons of carteolol and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Adv Ther 10 : 95—131, 1993.
- 9) Yamamoto T, Kitazawa Y, Noma A, Maeda S, Kato A, Ando Y, et al : The effect of the β -adrenergic-blocking agents, timolol and carteolol, on plasma lipids and lipoproteins in Japanese glaucoma patients. J Glaucoma 5 : 252—257, 1996.
- 10) 玉置泰裕，富田 憲，新家 眞，富所敬男，永原幸：カルテオロール点眼の家兎視神経乳頭の末梢循環に及ぼす影響—レーザースペックル眼底末梢循環解析機による検討—。日眼会誌 99 : 895—900, 1995.
- 11) Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Nagahara M, Tomidokoro A : Effect of topical beta-blockers on tissue blood flow in the human optic nerve head. Curr Eye Res 16 : 1102—1110, 1997.
- 12) Scoville B, Krieglstein GK, Then E, Yokoyama S, Yokoyama T : Measuring drug-induced eye irritation : a simple new clinical assay. J Clin Pharmacol 25 : 210—218, 1985.
- 13) Scoville B, Mueller B, White BG, Krieglstein GK : A double-masked comparison of carteolol and timolol in ocular hypertension. Am J Ophthalmol 105 : 150—154, 1988.
- 14) 宮崎正人，青山裕美子，落合恵蔵，上野聰樹：抗緑内障点眼薬の角膜上皮バリアー機能への影響に関する検討。眼紀 49 : 811—816, 1998.