

カルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液の第Ⅳ相試験 —眼圧下降作用, 安全性および血漿中カルテオロール濃度の検討—

川瀬 和秀¹⁾, 山本 哲也¹⁾, 村松 知幸²⁾, 小野 純治³⁾, 中島 徹⁴⁾
松久 充子⁵⁾, 杉浦 寅男⁶⁾, 右田 雅義⁷⁾, 石川 裕二⁸⁾

¹⁾岐阜大学医学部眼科学教室, ²⁾むらまつ眼科医院, ³⁾小野眼科クリニック, ⁴⁾なかじま眼科
⁵⁾さくら眼科, ⁶⁾杉浦眼科, ⁷⁾右田眼科, ⁸⁾大塚製薬株式会社

要 約

目 的：高眼圧患者を対象に、カルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液 (LA) の有効性、安全性と血漿中濃度をカルテオロール塩酸塩 2% 点眼液 (CA) と比較検討する。

対象および方法：高眼圧患者を対象とし、LA 1 日 1 回点眼 (LA) 群：62 例、CA 1 日 2 回点眼 (CA) 群：62 例に分け多施設、オープン試験により 2 週後、4 週後および 8 週後の眼圧、脈拍・血圧および 8 週後の点眼直前と 2 時間後の血漿中濃度を比較した。

結 果：全経過の眼圧下降値と下降率は両群に有意差を認めなかった。収縮期血圧は両群とも有意に下降した

が、拡張期血圧は CA 群のみ有意な下降を示した。血漿中濃度は LA 群において CA 群に比べ有意に低い値を示した。

結 論：眼圧下降作用は同程度であったが、LA では血漿中濃度は有意に低く、拡張期血圧下降も少なく、持続化剤の使用は全身副作用の軽減に有用であることが示唆された。(日眼会誌 114 : 976—982, 2010)

キーワード：緑内障治療薬、交感神経 β 遮断薬、副作用、血漿中濃度

Long-acting Carteolol Hydrochloride 2% Ophthalmic Solution Phase IV Study —Investigation of the Effectiveness, Safety and Plasma Concentration—

Kazuhide Kawase¹⁾, Tetsuya Yamamoto¹⁾, Tomoyuki Muramatsu²⁾, Junji Ono³⁾
Toru Nakajima⁴⁾, Atsuko Matsuhisa⁵⁾, Torao Sugiura⁶⁾
Masayoshi Migita⁷⁾ and Yuji Ishikawa⁸⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Gifu University Graduate School of Medicine, ²⁾Muramatsu Eye Clinic
³⁾Ono Ophthalmic Clinic, ⁴⁾Nakajima Eye Clinic, ⁵⁾Sakura Eye Clinic, ⁶⁾Sugiura Institute
⁷⁾Migita Eye Institute, ⁸⁾Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Abstract

Purpose : We investigated the effectiveness, safety and plasma concentration of long-acting carteolol hydrochloride 2% ophthalmic solution (LA) as compared with the original carteolol hydrochloride 2% ophthalmic solution (CA).

Methods : Patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension were randomized to 62 patients of LA group (LA once a day) and 62 patients of CA group (CA twice a day) in this multicenter, open-label trial. The intraocular pressure (IOP), pulse rate, blood pressure and plasma concentration were examined for 8 weeks.

Results : The IOP reduction and reduction rate were not significant at any point between the two groups. Systolic blood pressure decreased signifi-

cantly in both groups, however, diastolic blood pressure decreased only in the CA group. The plasma concentration of the LA group was significantly lower than that of the CA group.

Conclusions : The IOP reduction effect of the LA group was the same as the CA group. This study suggests that long-acting treatment with alginic acid can be useful for reducing systemic side effects.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 976—982, 2010)

Key words : Antiglaucoma ophthalmic solution, Beta-blocker, Side effect, Plasma concentration

別刷請求先：501-1194 岐阜市柳戸 1—1 岐阜大学医学部眼科学教室 川瀬 和秀 E-mail : mekawase@gifu-u.ac.jp
(平成 22 年 3 月 3 日受付, 平成 22 年 4 月 27 日改訂受理)

Reprint requests to : Kazuhide Kawase, M. D. Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine. 1-1 Yanagido, Gifu-shi, Gifu-ken 501-1194, Japan

(Received March 3, 2010 and accepted in revised form April 27, 2010)

I はじめに

カルテオロール塩酸塩点眼液は、交感神経 β 遮断作用をもつ、緑内障および高眼圧症を適応とする眼圧下降薬である。カルテオロールは内因性交感神経刺激作用 (intrinsic sympathomimetic activity : ISA) を有する点¹⁾で、チモロールなど他の交感神経 β 遮断薬と区別されている²⁾。ISA 作用を有する薬剤は、有しない薬剤と比べると、心血管系や呼吸器系への影響が少ないことが示されている^{3,4)}。また、他の交感神経 β 遮断薬と比べ、ヒト視神経乳頭血流を促進する⁵⁾、眼刺激性が少ない⁶⁾、角膜上皮バリアー機能への影響が少ない⁷⁾、血中脂質に対する影響が少ない⁸⁾などの報告がある。緑内障の薬物治療は一生涯にわたり、多くの場合、2 剤以上の併用療法が行われる。使用薬剤の増加およびそれに伴う 1 日の点眼回数の増加は、アドヒアランス低下の要因となりうる。また、点眼薬の使用感の良し悪しもアドヒアランスに影響を与える要因となりうる。カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 (ミケラン®LA 点眼液) は、アルギン酸を添加することでカルテオロールの眼圧下降作用の持続化を可能とした 1 日 1 回点眼薬である。アルギン酸は β -D-マンヌロン酸と α -L-グルロン酸からなる親水性の多糖でありゲルを形成する。アルギン酸は、 α -L-グルロン

酸の含有比率が高い場合、ゲル化速度が速く低い濃度からゲル化する⁹⁾、表面張力を低下させる¹⁰⁾、粘膜に付着する¹¹⁾などの特徴をもつ。カルテオロールは、上記の特徴をもつアルギン酸とイオンの相互作用し、点眼後眼表面に長く滞留することで、眼内移行量が増加し、眼圧下降作用が持続化すると考えられている^{10,12)}。カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2% は、2007 年に日本で承認された。カルテオロール塩酸塩点眼液との同等性検証試験として、海外で 1% 製剤および 2% 製剤を用いた反復点眼試験^{13,14)}が、本邦では 1% 製剤を用いた反復点眼試験¹⁵⁾が実施された。他に、製造販売後にカルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液の有効性と安全性を検討した臨床研究がいくつか報告されている^{16)~19)}。しかし、原発開放隅角緑内障および高眼圧症を対象とし、カルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液反復点眼時の有効性と安全性を検討したプロスペクティブな研究は報告されていない。今回、日本人におけるカルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液の有効性および安全性の検討を目的とした 1 日 1 回 8 週間の反復点眼試験を、製造販売後臨床試験 (第Ⅳ相試験) として実施したので報告する。

II 対象と方法

本臨床試験は表 1 に示す 7 施設において、2007 年 12 月~2009 年 3 月に原発開放隅角緑内障 (POAG) および高眼圧症 (OH) を対象とした多施設共同オープンラベル試験として実施した。実施にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (good clinical practice) および関連法規を遵守し被験者から文書による同意を取得した。選択基準および除外基準は表 2 に示す。各医療機関の臨床試験審査委員会による承認後、医療機関ごとに点眼開始日調査で「適格」と判断された順番に、カルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液 (大塚製薬、東京) (LA 群) またはカル

表 1 試験参加施設および試験責任医師一覧

医療機関名	試験責任医師名
国立大学法人岐阜大学医学部附属病院	川瀬和秀
むらまつ眼科医院	村松知幸
小野眼科クリニック	小野純治
医療法人社団富士青陵会なかじま眼科	中島 徹
医療法人社団橘桜会さくら眼科	松久充子
杉浦眼科	杉浦寅男
右田眼科	右田雅義

表 2 対象選択基準と除外基準

選択基準
① 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下
② 両眼とも対象疾患であること
③ 点眼開始日 9 : 00~11 : 00 眼圧が、片眼は 21 mmHg 以上 29 mmHg 以下、僚眼は 29 mmHg 以下
主な除外基準
① ミケラン®LA 点眼液およびミケラン®点眼液の投与が禁忌または慎重投与である者
② 最大矯正視力が 0.2 以下の者
③ 糖尿病網膜症または視野に影響を及ぼす網膜疾患、重症のドライアイ、急性および慢性の閉塞隅角などの合併症または既往症のある者
④ 末梢循環障害、大動脈狭窄などの全身性合併症のある者
⑤ 白内障手術を含む内眼手術、同意取得 3 か月以内のレーザー線維柱帯形成術、角膜屈折矯正手術の治療歴のある者
⑥ 試験期間中に併用禁止薬・併用禁止療法を受ける予定のある者
⑦ 抗緑内障薬の washout が患者にリスクを与えると判断された者
⑧ スクリーニング期間中に眼圧が 8 mmHg 以上上昇した者
⑨ 試験責任医師・分担医師が試験を安全に実施するのに不相当と判断した者

表 3 観察・検査実施スケジュール

	スクリーニング 開始日	点眼開始日	点眼 2 週後	点眼 4 週後	点眼 8 週後 または中止日
同意取得	●				
被験者背景	●	●			
点眼状況・忍容性			●	●	●
眼圧(9:00~11:00)	●	●	●	●	●
眼科的自覚症状		●	●	●	●
眼科的他覚所見		●		●	●
眼科的検査	●	●			●
隅角, 視野		●			
脈拍数, 血圧	●	●	●	●	●
臨床検査	●				●
有害事象			●	●	●
血漿中薬物濃度					●

テオロール塩酸塩 2% 点眼液(大塚製薬, 東京)(CA 群)を交互に割り付けた。LA は 1 日 1 回(朝), CA は 1 日 2 回(朝, 夜), 両眼に 8 週間点眼した。表 3 に示すように, スクリーニング開始日, 点眼開始日, 2 週後, 4 週後, 8 週後に有害事象の確認および眼圧を含む眼科的検査と血圧を含む内科的検査を行った。抗緑内障薬の前治療が行われている場合, 点眼開始日までに交感神経 β 遮断点眼薬, 交感神経 α 遮断点眼薬, 交感神経 $\alpha\beta$ 遮断点眼薬およびプロスタグランジン系点眼薬においては 4 週間以上, その他の抗緑内障薬(炭酸脱水酵素阻害薬, 高張浸透圧薬, ピロカルピンなど)においては 2 週間以上の点眼中止を行った。忍容性は, 「点眼する上でまったく問題がない」, 「点眼する上で支障はあるが, 我慢できる」, 「点眼する上で支障があり, 我慢できない」の 3 段階で評価した。評価期間中は試験薬の朝の点眼をせずに来院させ, Goldmann 圧平式眼圧計を用いて 9:00~11:00 に眼圧測定を行った。8 週後は眼圧測定後に試験薬を点眼し, 2 時間後に再度眼圧測定した。眼科的自覚症状は, 霧視, 羞明感, 掻痒感, 眼痛, 異物感, 流涙の有無および程度を評価した。眼科的他覚所見は, 眼瞼, 結膜, 角膜, 前房の状態を細隙灯顕微鏡で評価した。眼科的検査は最大矯正視力, 瞳孔径, 中間透光体, 眼底を評価した。脈拍数および血圧は 5 分以上の安静後, 座位にて測定した。臨床検査は, 血液学検査として赤血球数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 白血球数, 血小板数, 血液生化学検査として Na, K, Ca, Cl, 無機リン, 総蛋白, アルブミン, BUN, クレアチニン, 総コレステロール, 総ビリルビン, AST, ALT, ALP, 尿定性検査として蛋白, 糖を測定した。血漿中薬物濃度は, 点眼前および点眼 2 時間後の血漿中カルテオロール濃度を, ヘパリン処理採血管を使用し採血した血液から血漿を採取し, 有機溶媒でカルテオロールを抽出後, 高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー法を用い測定(定量限界: 0.20 ng/ml)した(住化分析センター, 大阪)。有効性および安全性の目標症例

数は, LA 群および CA 群各 60 例, 血漿中薬物濃度においては各群 10 例とした。有効性の解析は主に試験実施計画書適合集団(LA 群: 60 例, CA 群: 60 例)を対象に行うこととした。安全性は試験薬を 1 回以上点眼したすべての症例を解析対象とした(LA 群: 62 例, CA 群: 62 例)。薬物動態は血漿中薬物濃度を測定したすべての症例を解析対象とした(LA 群: 12 例, CA 群: 12 例)。各検査時点の測定値に関して, 点眼開始日を起点として Dunnett 型の多重性調整を行った対応のある t 検定を行い, 群間比較は Student の t 検定, χ^2 検定あるいは Fisher の exact 検定を用いた。

III 結 果

参加の同意が得られた 131 例の患者がスクリーニング開始登録され, 適格基準を満たさなかった 7 例を除く LA 群 62 例(男/女=28/34, POAG/OH=21/41, 年齢 58.0 ± 12.5 歳: 平均値 \pm 標準偏差), CA 群 62 例(男/女=24/38, POAG/OH=25/37, 年齢 55.8 ± 15.1 歳: 平均値 \pm 標準偏差)を解析対象とした。試験中止は LA 群 4 例, CA 群 1 例であった。朝の点眼前の眼圧は LA 群および CA 群とも開始日と比較して 2 週後以降有意に低下し, 眼圧下降値および下降率とも両群に差はなかった(表 4, 図 1 a, b)。また, 8 週後における朝の点眼 2 時間後の眼圧下降値(平均値 \pm 標準偏差)は, LA 群で 4.8 ± 1.9 mmHg, CA 群で 4.6 ± 2.2 mmHg であった。有害事象の頻度は, LA 群で 62 例中 19 例(30.6%)25 件, このうち副作用は 2 例(3.2%)2 件で, CA 群では, 62 例中 17 例(27.4%)19 件, 副作用は 2 例(3.2%)2 件であった。副作用として, LA 群では眼瞼炎と咳嗽, CA 群では眼刺激および眼充血がそれぞれ 1 例 1 件報告された。点眼時の忍容性では, LA 群では「点眼する上でまったく問題がない」と回答された割合は, 点眼 2 週後, 4 週後および 8 週後(中止日)でそれぞれ, 100%, 100% および 98.4% であった。また, CA 群では全例が「点眼する上でまったく問題ない」あるいは「点眼する上で支障

表 4 朝の点眼前の眼圧推移

		点眼開始日	2 週後	4 週後	8 週後
LA 群	例数	60	60	59	58
	眼圧(mmHg)	22.3±0.9	17.9±2.0*	17.3±1.7*	17.5±1.9*
	下降値(mmHg)		-4.4±1.9*	-5.0±1.5*	-4.7±1.9*
	下降率(%)		-19.7±8.4*	-22.3±6.6*	-21.2±8.1*
CA 群	例数	60	60	60	60
	眼圧(mmHg)	22.8±1.6	18.4±2.2*	18.4±2.4*	17.6±2.1*
	下降値(mmHg)		-4.5±1.9*	-4.5±2.1*	-5.2±1.8*
	下降率(%)		-19.5±8.1*	-19.5±9.1*	-22.8±7.8*

LA 群：カルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液点眼群，CA 群：カルテオロール塩酸塩 2% 点眼液点眼群。
 平均値±標準偏差，*：p<0.001 (Dunnett's paired t-test).

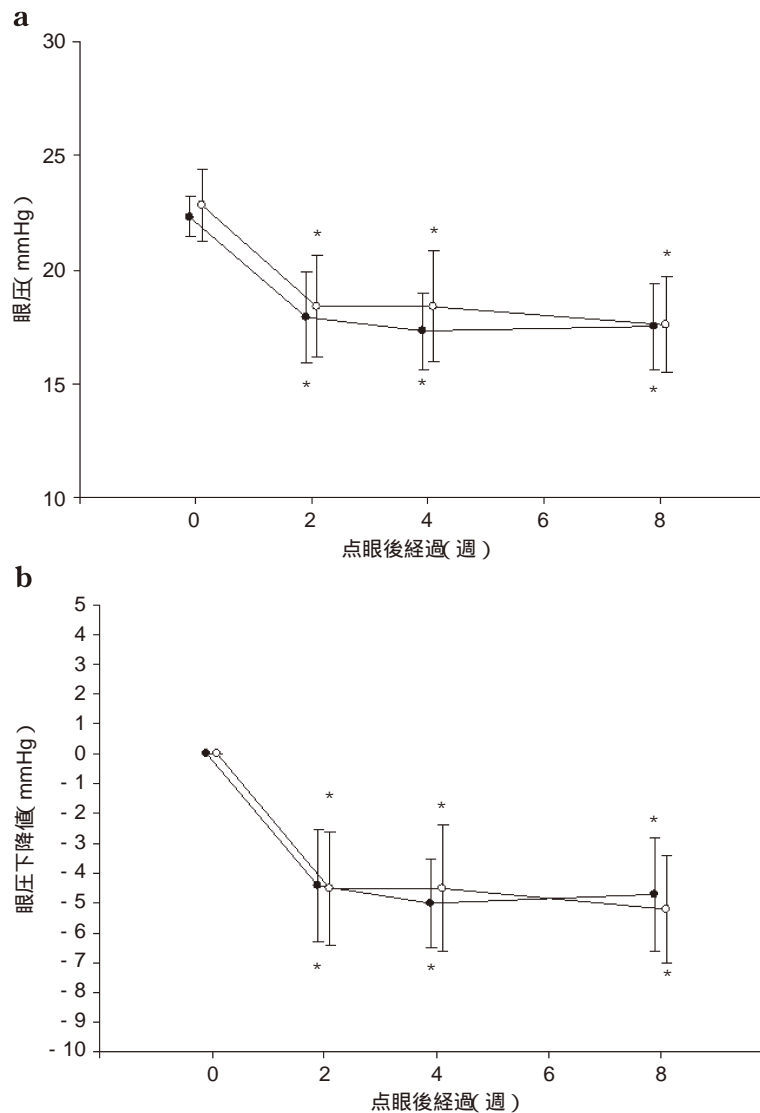


図 1 朝点眼前の眼圧値(a)と眼圧下降値(b).

●：LA 群，○：CA 群，平均値±標準偏差，*：p<0.001，Dunnett's paired t-test.

はあるが、我慢できる」と回答した(表5)。脈拍数は両群とも有意な変化はみられなかった(図2a)が、収縮期血圧において両群とも2週後以降有意な低下がみられた(図2b)。拡張期血圧では、LA 群では有意な変化はみられなかったが、CA 群では4週後および8週後(中止

日)で有意な低下がみられた(図2b)。点眼8週後の血漿中カルテオロール濃度において、LA 群ではCA 群と比較すると、朝の点眼前および点眼2時間後とも有意に低かった(表6、図3)。

表 5 点眼時の忍容性

	点眼 2 週後	点眼 4 週後	点眼 8 週後 (中止日)
LA 群			
点眼する上でまったく問題がない	59(100.0)	59(100.0)	61(98.4)
点眼する上で支障はあるが、我慢できる	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点眼する上で支障があり、我慢できない	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
計	59	59	62
CA 群			
点眼する上でまったく問題がない	60(98.4)	60(98.4)	62(100.0)
点眼する上で支障はあるが、我慢できる	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)
点眼する上で支障があり、我慢できない	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	61	61	62

例数(%)

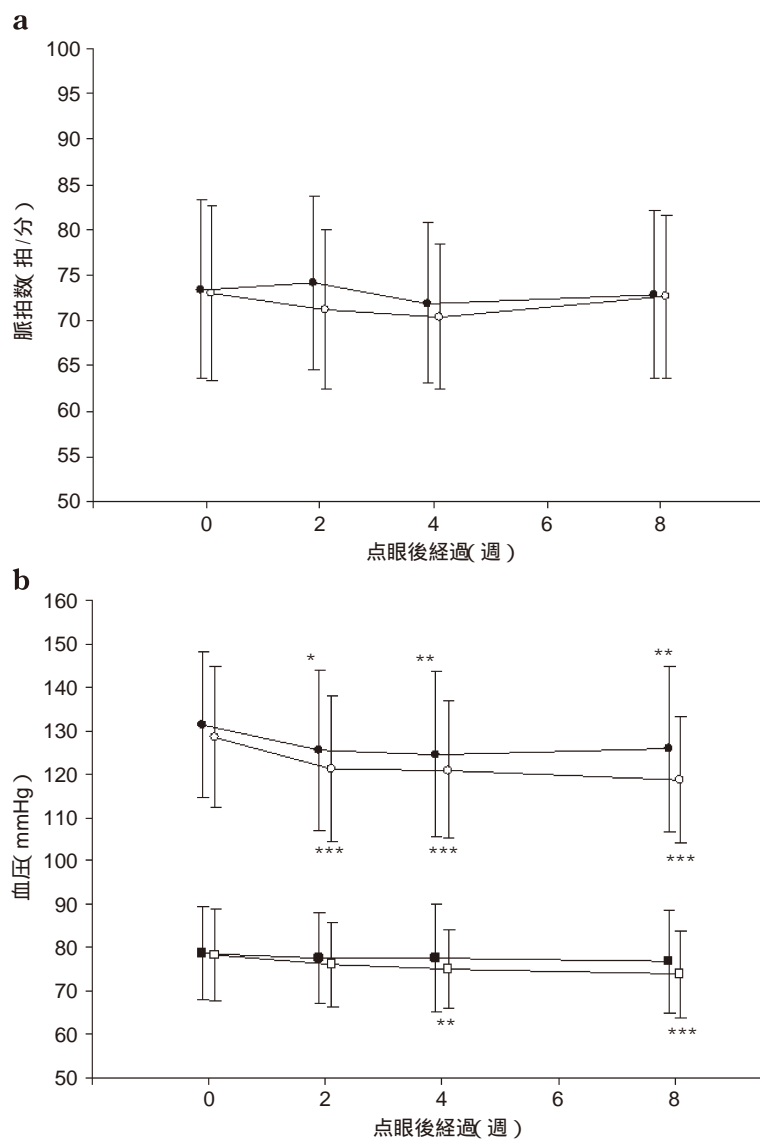


図 2 脈拍数および血圧.

a: 脈拍数. ●: LA 群, ○: CA 群. b: 血圧. ●: 収縮期血圧 LA 群, ○: 収縮期血圧 CA 群, ■: 拡張期血圧 LA 群, □: 拡張期血圧 CA 群. 平均値±標準偏差, *: p<0.05, **: p<0.005, ***: p<0.001, Dunnett's paired t-test.

表 6 点眼 8 週後の血漿中カルテオロール濃度

		朝の点眼前 (ng/ml)	点眼 2 時間後 (ng/ml)
LA 群	例数	12	12
	平均値 ± 標準偏差	0.658 ± 0.411	1.669 ± 0.726
	最小値 ~ 最大値	0.10 ~ 1.42	0.53 ~ 2.94
CA 群	例数	12	12
	平均値 ± 標準偏差	1.823 ± 0.547	3.198 ± 1.500
	最小値 ~ 最大値	0.98 ~ 2.38	1.34 ~ 6.70
p 値		<0.001	0.004

p 値 : Student's t-test.

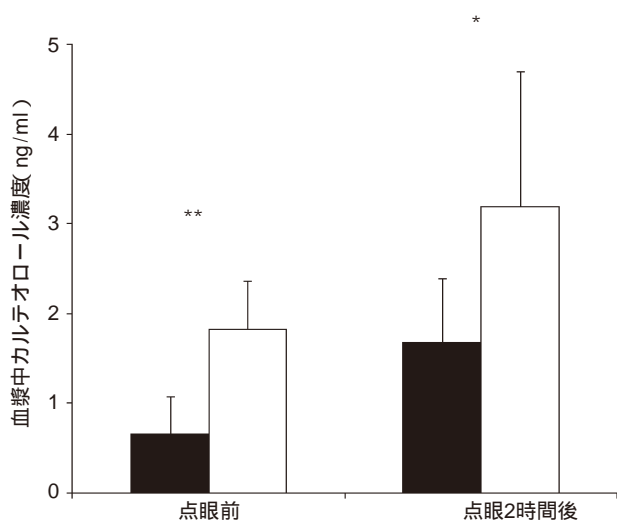


図 3 血漿中カルテオロール濃度。

■ : LA 群, □ : CA 群, 平均値 ± 標準偏差,
* : $p < 0.005$, ** : $p < 0.001$, Student's t-test.

IV 考 按

今回、高眼圧の原発開放隅角緑内障および高眼圧症患者に対し、カルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液を 1 日 1 回 8 週間反復点眼し、有効性と安全性を検討した。LA 群の眼圧(朝の点眼前)は、4 週後にプラトーに達した。4 週後および 8 週後の眼圧下降値は、それぞれ 5.0 mmHg および 4.7 mmHg であり、CA 群と同程度であった。ゲル化剤を用いた交感神経 β 遮断薬の持続製剤はチモロールにおいても開発されている[イオン応答ゲル化チモロール点眼薬(チモプトール[®]XE)および熱応答ゲル化チモロール点眼薬(リズモン[®]TG)]。それらの第Ⅲ相試験と LA 群とを比較すると、イオン応答ゲル化チモロール点眼薬 0.5% の眼圧下降値は、4 週後 4.9 mmHg, 8 週後 5.2 mmHg, 熱応答ゲル化チモロール点眼薬 0.5% の眼圧下降値は、4 週後 5.2 mmHg, 8 週後 5.0 mmHg であり、今回の LA 群と同程度であった。カルテオロール塩酸塩 1% 持続性点眼液の第Ⅲ相試験の眼圧下降値は、点眼 2 週後 3.5 mmHg, 4 週後 4.3 mmHg, 8 週後 4.6 mmHg で¹⁵⁾、2% 製剤の眼圧下降作

用は 1% 製剤を上回るものと推察される。全有害事象および因果関係を否定できない副作用の発現頻度は、LA 群と CA 群で同程度で、LA 群でみられた副作用は、眼瞼炎と咳嗽の 2 件であり、いずれも既知の副作用であった。交感神経 β 遮断薬は心循環器系および呼吸器系に対する副作用が懸念されるが、脈拍数においては、LA 群および CA 群とも有意な変化はみられなかった。収縮期血圧においては両群で有意な低下がみられた。一方、拡張期血圧においては、CA 群では有意な低下がみられたが、LA 群ではみられなかった。イオン応答ゲル化チモロール点眼薬²⁰⁾あるいは熱応答ゲル化チモロール点眼薬²¹⁾においては、点眼後、収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数の有意な低下が報告されている。カルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液はカルテオロールが本来有する ISA 作用に加え、点眼回数が 1 日 1 回になったことにより、心循環器系あるいは呼吸器系に対する影響が少ないと考えられる。本邦で実施した単回投与試験では、カルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液とカルテオロール塩酸塩 2% 点眼液点眼後の C_{max} に大きな差はみられなかったが、外国で実施された 9 週間反復投与試験では、 C_{max} (平均値 ± 標準偏差)は、それぞれ 1.76 ± 0.86 ng/ml および 2.94 ± 1.48 ng/ml であった [ミケラン LA 点眼液 1%・2% 添付文書(2009 年 6 月改訂, 第 5 版)]。今回の試験では、海外で実施された試験と同様に、LA 群の血漿中カルテオロール濃度は CA 群より低値を示した。LA 群の忍容性は、ほとんどの被験者(98.4%)が「点眼する上でまったく問題ない」と回答し、また、試験薬に起因した眼不快症状に関連した副作用はなく、良好であった。1% 製剤を用いた第Ⅲ相試験では、カルテオロール塩酸塩 1% 持続性点眼液でみられた眼不快症状は、カルテオロール塩酸塩 1% 点眼液と差はみられなかった。今回の LA 群においても同様の結果が得られた。湖崎らは、イオン応答ゲル化チモロール点眼薬または熱応答ゲル化チモロール点眼薬からカルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液に変更した患者のアンケートを実施し²²⁾、さし心地が「カルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液のほうがよい」と答えた患者は 60% で、「そのまま点眼を継続したい」と回答した患者は 86% であった。

Robin らは、併用療法として 2 剤目の薬剤を処方すると、最初に処方した薬剤のアドヒアランスが低下する可能性があることを報告している²³⁾。併用療法が広く行われ、また、治療が一生にわたる緑内障治療では、有効性や安全性の面だけでなく、忍容性や使用感に優れ、患者の利便性を損なわない薬剤がアドヒアランスの向上に重要であると考えられる。

今回、製造販売後臨床試験としてカルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液の反復点眼時の有効性と安全性を検討した。カルテオロール塩酸塩 2% 持続性点眼液は、カルテオロール塩酸塩 2% 点眼液と眼圧下降効果は同程度であったが、アルギン酸を添加することにより、1 日 1 回点眼によるアドヒアランス向上とともに、循環器系に対する影響や、血漿中薬物濃度の上昇を抑制する効果を得たと考えられる。

文 献

- 1) **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. *Japan J Pharmacol* 24 : 853—861, 1974.
- 2) **Zimmerman TJ** : Topical ophthalmic beta blockers : A comparative review. *J Ocul Pharmacol* 9 : 373—384, 1993.
- 3) **Frishman W, Kostis J** : The significance of intrinsic sympathomimetic activity in beta-adrenoceptor blocking drugs. *Cardiovasc Rev Rep* 3 : 503—512, 1982.
- 4) **Kitazawa Y** : Multicenter double-blind comparison of carteolol and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther* 10 : 95—131, 1993.
- 5) **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.
- 6) **Scoville B, Mueller B, White BG, Kriegelstein GK** : A double-masked comparison of carteolol and timolol in ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 105 : 150—154, 1988.
- 7) **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.
- 8) **Yamamoto T, Kitazawa Y, Noma A, Maeda S, Kato A, Ando Y, et al** : The effects of the β -adrenergic-blocking agents, timolol and carteolol, on plasma lipids and lipoproteins in Japanese glaucoma patients. *J Glaucoma* 5 : 252—257, 1996.
- 9) **Cohen S, Lobel E, Trevigoda A, Peled Y** : A novel in situ-forming ophthalmic drug delivery system from alginates undergoing gelation in the eye. *J Control Rel* 44 : 201—208, 1997.
- 10) **Séchoy O, Tissié G, Sébastian C, Maurin F, Driot JY, Trinquand C** : A new long acting ophthalmic formulation of carteolol containing alginic acid. *Int J Pharm* 207 : 109—116, 2000.
- 11) **Smart JD, Kellaway IW, Worthington EC** : An *in-vitro* investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 36 : 295—299, 1984.
- 12) **Tissié G, Sébastian, Elena PP, Driot JY, Trinquand C** : Alginic acid effect on carteolol ocular pharmacokinetics in the pigmented rabbit. *J Ocul Pharmacol Ther* 18 : 65—73, 2002.
- 13) **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 Ophthalmol* 26 : 131—136, 2003.
- 14) **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.
- 15) **山本哲也, カルテオロール持続性点眼液研究会** : 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. *日眼会誌* 111 : 463—472, 2007.
- 16) **井上賢治, 野口 圭, 若倉雅登, 井上治郎, 富田剛司** : 原発開放隅角緑内障(広義)患者における持続型カルテオロール点眼薬の短期効果. *あたらしい眼科* 25 : 1291—1294, 2008.
- 17) **井上賢治, 若倉雅登, 井上治郎, 富田剛司** : 正常眼圧緑内障患者における持続型カルテオロール点眼薬の効果. *臨眼* 63 : 297—301, 2009.
- 18) **藤本隆志, 井上賢治, 若倉雅登, 富田剛司** : カルテオロール 2 回点眼から 1 回点眼への変更による長期効果. *あたらしい眼科* 26 : 987—990, 2009.
- 19) **新夕 愛, 竹山明日香, 北 善幸, 富田剛司** : カルテオロール塩酸塩持続性点眼液とカルテオロール塩酸塩点眼液の眼圧降下の比較. *あたらしい眼科* 26 : 1119—1121, 2009.
- 20) **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.
- 21) **北澤克明, 塚原重雄, 東 郁郎, 阿部春樹, 三嶋弘, 根木 昭, 他** : 原発開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.
- 22) **湖崎 淳, 稲本裕一, 岩崎直樹, 尾上晋吾, 杉浦寅男, 平山容子** : カルテオロール持続点眼液の使用感のアンケート調査. *あたらしい眼科* 25 : 729—732, 2008.
- 23) **Robin AL, Covert D** : Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology* 112 : 863—868, 2005.