

—原 著—

## 広義の原発性開放隅角緑内障もしくは高眼圧症に対する コソプト®点眼液に変更後の眼圧下降効果

小林 茂樹

小林眼科医院, 仙台

Intraocular Pressure-Reducing Effects After Treatment is Changed to Cosopt® Monotherapy in Broadly Defined Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension

Shigeki Kobayashi

Kobayashi Eye Clinic, Sendai

### Abstract

**Purpose:** We investigated the effectiveness of monotherapy with Cosopt® in reducing intraocular pressure (IOP) in patients who could not tolerate the side effects of prostaglandin (PG) formulations or who preferred to avoid combination therapy.

**Subjects and methods:** The subjects were patients with broadly defined primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who had been treated with PG formulations combined with brinzolamide. Mean IOP was compared before and after treatment was changed to monotherapy with Cosopt®.

**Results:** Overall, switching to monotherapy with Cosopt® significantly reduced IOP ( $p=0.038$ ), particularly in the group of patients who had been treated with unoprostone combined with brinzolamide ( $p=0.005$ ). However, IOP did not change in the subjects who had received PG analogs with the suffix “-prost” combined with brinzolamide.

**Conclusions:** Our results show that Cosopt® is effective in reducing IOP, and that it can be considered as a treatment option for patients with glaucoma who cannot tolerate the side effects of PG formulations or who are unresponsive to PG.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 152-155)

**Key words:** Cosopt® ophthalmic solution, 0.5% timolol maleate, 1% dorzolamide hydrochloride,  $\beta$ -blocker, prostaglandin

### 緒 言

2010年, 緑内障および高眼圧症治療薬剤として配合剤点眼液が発売された。プロスタグランジン (PG) 製剤系であるザラカム®点眼液 (ファイザー社製) が

4月20日, デュオトラバ®点眼液 (日本アルコン社製) が6月11日, また, 炭酸脱水酵素阻害剤系であるコソプト®点眼液 (参天製薬社およびMSD社製) も6月11日に発売された。ザラカム®点眼液の配合は0.005% ラタノプロスト+0.5% チモロールマレイン酸塩, デュオトラバ®点眼液の配合は0.004% トラボブ

Correspondence to Shigeki Kobayashi, Kobayashi Eye Clinic, 1-28 Showa-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 981-0913, Japan

E-mail: kame42@herb.ocn.ne.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

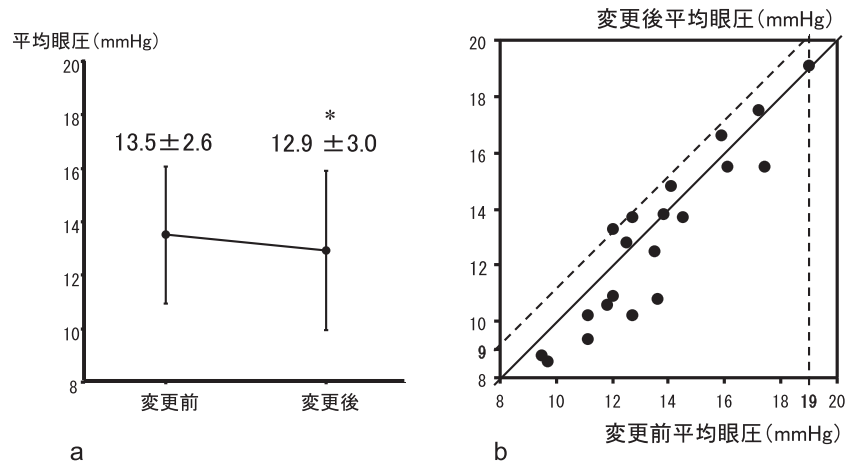


図1 症例全体におけるコソプト®点眼液に変更後の眼圧下降効果  
 a: コソプト®点眼液に変更後, 有意に眼圧は下降している (n=20, p=0.038).  
 b: 全症例において変更前と比較し, 1 mmHg以上の眼圧上昇を示したのは1眼のみである.  
 (変更前と比較し, 変更後1 mmHgの眼圧上昇を破線で示す.)

ロスト+0.5% チモロールマレイン酸塩, そして, コソプト®点眼液の配合は1% ドルゾラミド+0.5% チモロールマレイン酸塩である. しかし, 米国では1998年にコソプト®点眼液は承認され, 広く処方されているが, ザラカム®点眼液およびデュオトラバ®点眼液は現在においても米国では承認されていない. 現在のところ緑内障や高眼圧症に対し, PG点眼液による副作用を嫌う症例や2剤併用点眼治療を煩わしく感じている症例に対し, 配合剤点眼1剤単独使用に変更した場合の眼圧下降効果の評価はあまりなされていない. 今回, われわれはコソプト®点眼液に注目し, この点眼液単独投与に変更した場合の眼圧下降効果を比較検討した.

対象および方法

対象は当院においてプロストン系もしくはプロスト系PG製剤とプリンゾラミドの2剤併用した広義の原発性開放隅角緑内障9例18眼, 高眼圧症1例2眼の計10例20眼 (男性5例10眼, 女性5例10眼) であり, 年齢は64.5±11.2歳であった. プロストン系PG製剤はイソプロピルウノプロストン (レスキュラ®) 5例10眼, プロスト系PG製剤の内訳はタフルプロスト (タプロス®) 4例8眼, ラタノプロスト (キサラタン®) 1例2眼である. 全症例において緑内障手術を含む内眼手術の既往はなかった. また, 対象にはコソプト®点眼液単独投与に変更することに対する意義を十分に説明し, インフォームドコンセントを得たが従来の点眼治療を要望した症例に対しては変更しな

かった. また, 心疾患や呼吸器喘息の既往のある患者は除外した.

方法は外来受診時眼圧をノンコンタクトトノメーターで3回測定し, その平均値を受診時眼圧値とした. 解析には, 各治療期間中に得られたすべての外来受診時眼圧の平均値を用いた. この眼圧測定方法により, 変更前平均眼圧とコソプト®点眼液単独点眼投与に変更した場合の平均眼圧をWilcoxon符号付順位検定によって行った. また, PG製剤投与によると思われる副作用についても検討した.

結果

変更前の点眼治療期間は23.3±9.2カ月 (平均値±標準偏差) であり, コソプト®点眼液単独点眼投与変更後の治療期間は10.1±3.7カ月であった. 症例全体の変更前平均眼圧は13.5±2.6 mmHg, 変更後平均眼圧は12.9±3.0 mmHgと有意に下降した (n=20, p=0.038) (図1a, b). 変更前点眼液がプリンゾラミド+イソプロピルウノプロストンの場合, 変更前平均眼圧は12.5±2.6 mmHg, 変更後平均眼圧は11.1±2.5 mmHgと有意に下降した (n=10, p=0.005) (図2a, b). 変更前点眼液がプリンゾラミド+プロスト系PG製剤の場合, 変更前平均眼圧は14.2±2.4 mmHg, 変更後平均眼圧は14.8±2.2 mmHgと有意差を認めなかった (n=10, p=0.285) が変更前後の比較において, 変更後1 mmHg以内の眼圧変動を不変と定義すると, 変更後1 mmHg以上の眼圧上昇はラタノプロスト (キサラタン®) 投与例1眼のみであり, ほぼ投

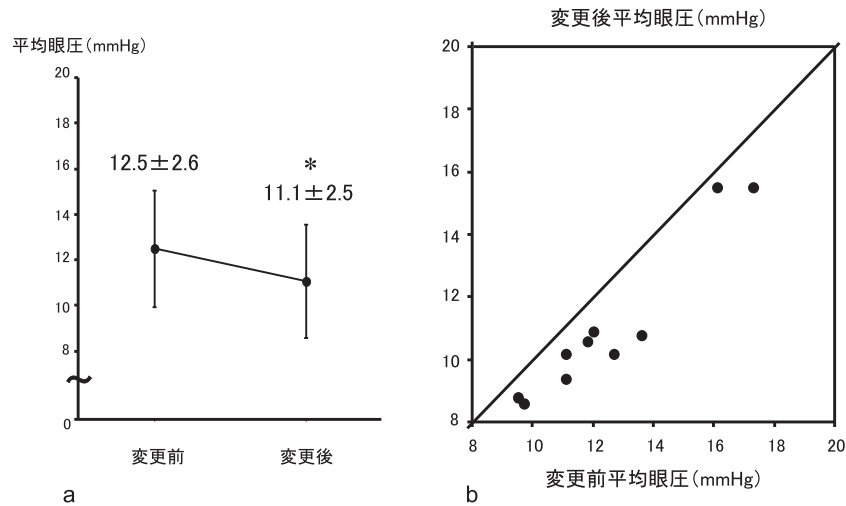


図2 プリンゾラミド点眼液+イソプロピルウノプロストン点眼液をコソプト®点眼液単独投与に変更した場合の眼圧下降の眼圧下降効果  
 a: コソプト®点眼液に変更後, 有意に眼圧は下降している ( $n=10$ ,  $p=0.005$ ).  
 b: 変更前と比較し, 変更後, 眼圧は全症例において下降した。

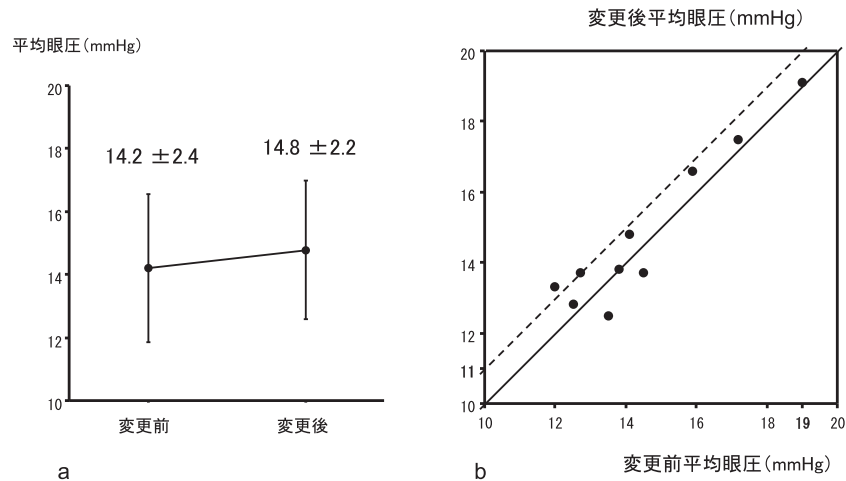


図3 プリンゾラミド点眼液+プロスト系PG点眼液をコソプト®点眼液単独投与に変更した場合の眼圧下降の眼圧下降効果  
 a: コソプト®点眼液に変更後, 眼圧下降変化に有意な差はなかった ( $n=10$ ,  $p=0.285$ ).  
 b: ラタノプロスト (キサラタン®) 投与例1眼のみ, 変更後1 mmHg以上の眼圧上昇を認めた。  
 (変更前と比較し, 変更後1 mmHgの眼圧上昇を破線で示す。)

与全症例で変更後1 mmHg以下であった (図3a, b) ため, 変更前後において眼圧変動は不変と考えられる。PG製剤による睫毛伸長や眼瞼の色素沈着などの副作用がコソプト®点眼液単独投与変更後, 消失し, また, 1日2回の点眼ではあるが1剤ですむため患者の評価は全例で好評であった。

#### 考 按

コソプト®点眼液は1% ドルゾラミド+0.5% チモ

ロールマレイン酸塩の配合剤である。配合されているチモロールの眼圧下降作用は $\beta$ -遮断薬による毛様体無色素上皮に存在している $\beta_2$ 受容体を遮断することで, 房水産生を抑制し, 眼圧を下降させると考えられている<sup>1)</sup>。また, 炭酸脱水酵素は毛様体に多数存在しているため, 房水産生に関与する。ドルゾラミドの薬理作用が炭酸脱水酵素阻害であることから房水産生を抑制し, 眼圧下降させる<sup>2)</sup>。つまり, 配合剤としてのコソプト®点眼液の眼圧下降効果は $\beta$ -遮断薬による房水産生抑制効果と炭酸脱水酵素阻害剤による房水産生

抑制の相乗効果によると考えられる。チモロールド  
ルゾラミド配合剤の単独投与の有効性やコンプライア  
ンスが向上を示唆した報告が散見している<sup>3,6</sup>。コソプ  
ト<sup>®</sup>点眼液は1日2回(朝, 夕)点眼, 1剤点眼であ  
るが, プリンゾラミド点眼液+プロストン系PG点眼  
液では1日2回(朝, 夕), 2剤点眼となる。また,  
プリンゾラミド点眼液+プロスト系PG点眼液では,  
1日2回(朝, 夕)のうち夕は2剤点眼もしくはプリ  
ンゾラミド点眼液2回点眼後(朝, 夕)とし, プロス  
ト系PG点眼液を夜1回点眼となる。いずれにして  
も, コソプト<sup>®</sup>点眼液単独投与と比較すると点眼方法  
が煩わしい。今回の結果においても, コソプト<sup>®</sup>点眼  
液単独投与に変更した場合の眼圧下降効果に対する有  
効性が示唆された。また, 配合剤は2剤配合されて  
いるため, 個々の含有薬剤の特性を考慮する必要があ  
る。その特性の中で重要なのは各々の薬剤の至適pH  
と配合剤の至適pHの相互関係や配合剤の塩化ベン  
ザルコニウム(BAC)有無による含有薬剤に対す  
る影響である。つまり, これらの特性によって, 配合  
剤の効果に影響を及ぼす可能性があり, それを調整  
し, 配合剤の効果を向上するための添加物も重要であ  
ると考える。コソプト<sup>®</sup>点眼液の至適pHは5.5~5.8  
である。チモロールの至適pHは6.5~7.5, ドルゾラ  
ミドの至適pH5.5~5.9であり, 至適pHはドルゾラ  
ミドに一致している。至適pHをドルゾラミドに一致  
しているのはドルゾラミドが点眼液として溶解しない  
可能性があるためと推定されるが, それではチモロー  
ルの眼圧下降効果が低下すると考えられる<sup>7</sup>。しかし,  
コソプト<sup>®</sup>点眼液は粘稠剤であるヒドロキシエチルセ  
ルロース(HEC)が添加されているためチモロール  
の至適pHよりコソプト<sup>®</sup>点眼液の至適pHが酸性側  
であってもHECの結膜滞留作用によりチモロールの  
眼組織移行濃度は減弱しないと考えられる<sup>8</sup>。また,  
コソプト<sup>®</sup>点眼液にはBACが含有されている。BAC  
含有チモロール(チモプトール<sup>®</sup>: 参天製薬社および  
MSD社製)とBAC非含有チモロール(チマバック<sup>®</sup>:  
日本点眼薬研究所製)を比較するとウサギを使用した  
実験ではあるが, BAC非含有チモロールは眼房水内  
移行濃度が低下するという報告がある<sup>9</sup>。眼圧下降に  
関する主薬剤はもちろん重要であるが, 薬剤を効果的  
に作用させるためにはその薬剤の添加物も大変, 重要  
と考える。

## 結 論

われわれは以前, タフルプロストの単独投与が眼圧  
下降効果や点眼遵守(コンプライアンス), 自発的  
点眼(アドヒアランス)において有効であることを報告  
した<sup>10</sup>。しかし, タフルプロストの副作用を嫌う症例  
やノンレスポonderが存在するのも事実である。この  
ような症例において,  $\beta$ -遮断薬に対する除外症例を  
除き, コソプト<sup>®</sup>点眼液は変更薬剤として有効な点眼  
液と考える。

なお, 当院と参天製薬株式会社との間に利益相反の関  
係はない。

本論文の要旨は第22回日本緑内障学会(秋田)にて発  
表した。

## 文 献

1. 松元 俊, 新家 眞:  $\beta$ -遮断剤. 緑内障の薬物治療(東 郁朗編), 1990; pp 70-75, ミクス 東京.
2. 桑山泰明: 全身投与剤. 緑内障の薬物治療(東 郁朗編), 1990; pp 76-83, ミクス 東京.
3. Strohmaier K, Snyder E, DuBiner H, Adamsons I, the Dorzolamide-Timolol Study Group: The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. *Ophthalmology* 1998; 105: 1936-1944.
4. Choudhri S, Wand M, Shields MB: A comparison of dorzolamide-timolol combination versus the concomitant drugs. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 832-833.
5. Gugleta K, Orgül S, Flammer J: Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, after switch from free combination of timolol and dorzolamide, in Swiss ophthalmologists' offices. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 330-335.
6. Bacharach J, Delgado MF, Iwach AG: Comparison of the efficacy of the fixed-combination timolol/dorzolamide versus concomitant administration of timolol and dorzolamide. *J Ocular Pharmacology and therapeutics* 2003; 19: 93-96.
7. Kyyrönen K, Uritti A: Effects of epinephrine pretreatment and solution pH on ocular and systemic absorption of ocularly applied timolol in rabbits. *J Pharm Sci* 1990; 79: 688-691.
8. コソプト配合点眼液 医薬品インタビューフォーム, 参天製薬, 2011.
9. 福田正通, 佐々木洋: オフロキサシン点眼薬とマレイン酸チモロール点眼薬の培養角膜細胞に対する影響と家兎眼内移行動態. *あたらしい眼科* 2009; 26: 977-981.
10. 小林茂樹, 小林守治: 2剤併用投与をタフルプロスト単独投与に変更した場合の眼圧下降効果. *あたらしい眼科* 2010; 27: 1573-1575.

(受付: 2012年11月2日)

(受理: 2012年12月13日)