

プロスト系とチモロールの配合点眼薬

今回は緑内障の症例問題の検討資料を作成していた時の話になります。プロスタグランジンF2 α 系(プロスト系)とチモロール**配合点眼薬**の用法は**1日1回**となっています。本来一般的な**チモロール**点眼薬は**1日2回**の用法なので『**配合薬では β 遮断薬としての効果は落ちるかもしれない**』と感覚的に評価をしていたのですが、その根拠は?と質問されると準備していないなと気が付いた時からのお話です。

1) プロスタグランジンF2 α 系(プロスト系)の機序

- **ぶどう膜強膜**流出経路に存在するFP受容体に作用して**房水排出を促進**し眼圧を下げます。
- 開放隅角緑内障では**第一選択薬**の位置付けになります。
- 頻回の投与で効果が減弱する可能性があるため**1日1回**を超えては点眼しません。
- 副作用として虹彩色素沈着、眼周囲の多毛化などが知られています。
 - ☛ 睫毛がくっつきりとし眼がぼんやり見えるため美容整形領域で利用されるとかきれないとか・・・

2) チモロール(β 受容体非選択性遮断薬)の機序

- **毛様体上皮**にある β 受容体を遮断して**房水産生を抑制**し眼圧を下げます。
- 微量が吸収され全身性副作用の徐脈、低血圧、気管支痙攣などを起こす可能性があるため、これらの心配がない人には**第一選択薬の一つ**になります。
- 滞留性を持たせていない製剤は1日2回の点眼になります。

3) プロスタグランジンF2 α 系とチモロールの配合点眼薬

- どちらか一方では十分な眼圧低下効果が得られなかった場合に使用されます。
- 配合点眼薬は、それぞれの単品を連続して使うよりは、アドヒアランス向上、保存剤の過量投与回避などがはかかれて有用とされています。
- チモロールは一般には1日2回点眼しますが、プロスタグランジンF2 α 系が頻回投与で効果減弱するため、配合剤のチモロールも1日1回点眼になってしまいました。

4) チモロールの効果は1日1回点眼になることで落ちるのか?

- 次のような二重盲検比較試験が実施されていれば臨床効果の差の有無が確認できるのでは?

群	朝(実配合薬)	夕(チモロールの実薬/プラセボ)	意味
実薬群	配合液を点眼	チモロール液を点眼	本来のチモロールの使用法
プラセボ群	配合液を点眼	プラセボ液を点眼	1日1回の配合点眼薬相当

- このような治験が実施されているかを現在販売されている3種類のプロスタグランジンF2 α 系とチモロールの配合点眼薬のインタビューフォーム等で調べてみましょう。なお、以下の配合薬の対照薬との有意な降下の差は試験によってプラスやマイナス表現になっています。

①デュオトラバ配合点眼液(トロボ[®]プラスト0.004%+チモロール0.5%) ノバルティスファーマ

1. 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

配合点眼薬とトロボプラスト単独との比較(以下の数値は、平均値[95%信頼区間]を表わします)

- 群間差: -1.0mmHg[-1.6, -0.4] ☛ トロボプラスト単独より**配合薬に優越性**があった。

②ザラカム配合点眼液(ラタノプロスト 0.005%+チモロール 0.5%) ファイザー

1. 海外無作為二重盲検比較試験

配合点眼薬(1日1回)とラタノプロスト単独(1日1回)、0.5%チモロール単独(1日2回)の3群比較

・配合点眼薬と各群の降圧の差：

ラタノプロスト単独との差：1.2mmHg[0.5, 1.8]、チモロール単独との差：1.9mmHg[1.2, 2.5]

☛いずれの単独使用よりも**配合点眼薬が有意に眼圧を降下**した。

2. 国内無作為二重盲検比較試験

配合点眼薬(1日1回)と0.5%チモロール点眼(1日2回)のダブルダミー法による比較

・配合点眼薬群とチモロール実薬群の眼圧降下値の差：1.9mmHg[0.9, 2.9]

☛チモロール単独よりも**配合点眼薬が有意に眼圧を降下**した。

③タプコム配合点眼液(タフルプロスト 0.0015%+チモロール 0.5%) 参天製薬

1. 国内無作為二重盲検比較試験

配合点眼薬群(1日1回)とタフルプロスト単独群(1日1回)と併用群(タフルプロスト(1日1回)と0.5%チモロール(1日2回))の3群比較。

・配合点眼薬群との変化量の差：

タフルプロスト単独群：-1.7mmHg[-2.1, -1.3]、併用群 **-0.3mmHg[-0.7, 0.1]**

☛配合点眼薬群は**タフルプロスト単独群より有意に優れ、併用群とは同等の効果**を認めた(95%信頼区間が0をまたいでいるので変化量の差は**有意ではない**と判断される)。

2. 国内無作為二重盲検比較試験

配合点眼薬(1日1回)と0.5%チモロール単独(1日2回)の比較

・チモロール単独群との眼圧変化量の差：-1.5mmHg[-2.2, -0.9]

☛配合点眼薬は**チモロール単独より優越性**が示された。

5) まとめ

・私が求めていた治験内容と等しいのは**③タプコム配合点眼薬の1.の比較試験**の1つのみでした(他は配合薬とそれぞれの単独製剤との比較になっており、いずれも配合薬が優れていました)。

・結果は『配合点眼薬(つまり**チモロール1日1回**)とタフルプロスト1日1回と**チモロール1日2回**の併用では**効果に差は無かった**』というものでした。

・他の配合薬では私が知りたかった治験は実施されていませので飛躍した結論になりますが『**プロスタグランジンF2 α 系とチモロール配合薬の1日1回点眼効果は、チモロール単独をあと1回追加しても効果はさほど上がらない**』と言えるかもしれません。

☛ただ**タプコム配合点眼液比較試験**での併用群の眼圧変化量の差は有意ではないとは言え**マイナス側に傾いています[-0.7, 0.1]**ので、**人によっては配合薬での効果が今一つの場合、チモロールをもう1回分追加すると効果が出るかもしれない**というのが個人的な感想になります。

おまけ：上記の他にプロスタグランジンF2 α 系(0.005%ラタノプロスト)と β 遮断薬配合点眼薬には**ミケルナ配合点眼薬[®]**(大塚製薬)があります。 β 遮断薬は**カルテオロール**ですが添加物に**アルギン酸**を配合してカルテオロール自体の眼表面滞留性を増した製剤なので**ミケランLA点眼液[®]**と同様に**1日1回**点眼でも十分な効果を発揮できると考えられています。しかし今度は逆に**滞留性を獲得したラタノプロスト**が頻回投与と同様に**次第に効果が低下**していく心配がありますが**8週間**の治験期間内ではその低下は確認されていません。大塚製薬さんに確認した所、今後**2年間**の観察調査の**予定**があり、又43名の小規模スイッチ試験では**3ヶ月**(12週?)迄は**効果に差が無い**報告があるとのことでした。(終わり)