

第 4 回 日本臨床薬理学会 1983年12月1～2日 京都

S-596 (Arotinolol) 点眼剤の健康成人眼圧
および循環動態に及ぼす影響—Timolol 点眼
剤との比較

中島光好*¹ 植松俊彦*¹ 滝口祥令*¹
橋本久邦*¹ 渡辺郁緒*² 森岡清次*²
日比野俊彦*³

近年、 β 遮断薬の眼圧下降作用が注目され、緑内障治療に点眼剤として使用され始めている。一般に、局所投与である点眼は経口投与に比べ systemic effect が少ないと考えられる。しかし、 β 遮断薬点眼液による心不全¹⁾、気管支喘息²⁾の悪化が報告されていることから、薬物の一部は結膜等より fist-pass effect を受けないで血中へも出現するものと考えられる。事実 timolol 点眼後、薬物の尿中への排泄³⁾が報告されている。今回、我々は α 遮断作用を有する新しい β 遮断薬 S-596 (arotinolol) 点眼薬の血中への薬物移行と、眼圧・瞳孔径に対する作用および安静時・運動負荷時の血行動態に及ぼす影響について検討し、対象の timolol 点眼薬と比較した。

方法 健康男子 6 名 (22-24 歳) に、0.5% timolol 溶液を、一定休薬期間後に 0.5% arotinolol 溶液をそれぞれ両眼に 1 滴ずつ点眼し、投与前および 0.25, 0.5, 1, 2, 3 hr 後の安静時血圧、心拍数および血中未変化体濃度を測定した。また、0-2, 2-4, 4-8 hr の間隔で採尿し、尿中濃度を測定した。眼圧、瞳孔径測定は投与前および

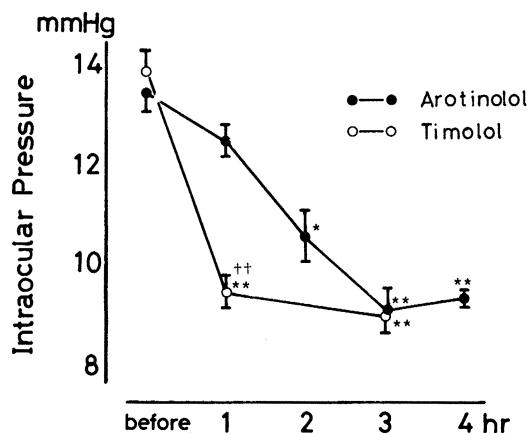


Fig.1 Arotinolol および timolol 点眼による眼圧の変化。

後1, (2), 3, (4)hr に、エメゴメータ負荷 (100~120W, 3 min 間) は投与前および1, (3)hr 後にそれぞれ行った [() は arotinolol のみ]。

結果 Arotinolol は全例血中で未変化体が検出され、投与後 2 hr で最高濃度 (3.6±0.48 ng/ml) を示した。一方、timolol は 1 例でのみ検出され、その血中濃度のピーク (3.5 ng/ml) は投与後 1~2 hr であった。尿中未変化体は両薬剤とも全例にて検出され、尿中排泄の時間的経過はほぼ同様であった。

眼圧下降作用は、timolol が点眼後 1 hr でほぼ

*¹ 浜松医科大学薬理学教室
〒431-31 浜松市半田町 3600
*² 同眼科学教室
*³ 住友化学工業(株)・医薬事業部

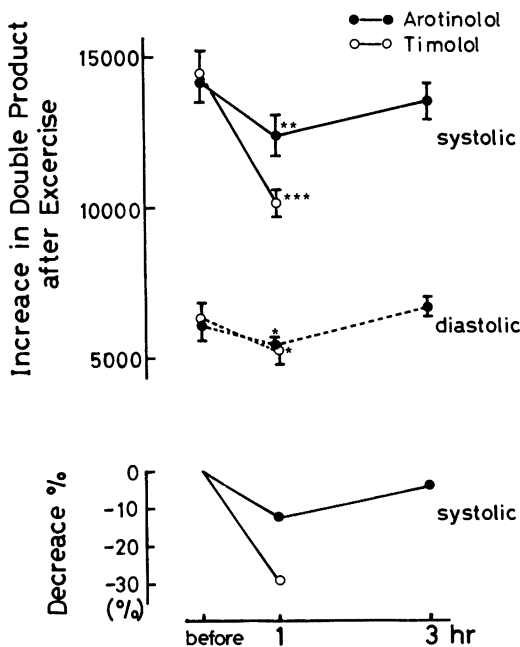


Fig. 2 Ergometer 負荷時の double products に及ぼす arotinolol および timolol 点眼の影響。

最大 (-31.5%) を示し 3 hr まで持続したのに対し, arotinolol では点眼後 2 hr で有意な下降, 3 hr で timolol と同程度の最大下降 (-31.3%) を示し, 4 hr まで持続した. 瞳孔径は arotinolol で点眼後 1 hr で僅かな縮小を認めた以外は変化がなかった.

安静時心拍数は, 両薬剤ともに点眼後 0.5~1 hr で有意に減少した (7~10 心拍/分). しかし, 安静時血圧に対しては, 顕著な作用を示さなかった. 運動負荷による double products (血圧×心拍数) 値の上昇は, 両薬剤によりそれぞれ点眼後 1 hr で有意に抑制されたが, 抑制の程度は timolol (-29.3%) の方が arotinolol (-12.8%) よりも大きかった. Arotinolol は最大眼圧下降を示した 3 hr では有意な抑制を示さなかった.

考察 Arotinolol, timolol ともに尿中への未変化体排泄が認められ, 全身循環への吸収が示唆された. また arotinolol では全例において血中でも未変化体が検出されたが, timolol では 1 例で

のみ血中で検出された. これは timolol の測定限界が 2 ng/ml と高いためによると思われる. しかし, 尿中排泄 pattern が arotinolol と同じであったことから, timolol も arotinolol と同様な血中 pattern を示すものと考えられる. 事実, 検出可能だった 1 例の血中濃度変化は arotinolol と類似していた.

最大眼圧下降作用は両薬剤ともほぼ同等であったが, その作用発現時間は timolol に比べ, arotinolol で約 2 hr 遅かった. この相違は両薬剤の眼内移行速度の差によると思われる. β 遮断薬は房水産生を抑制することにより眼圧を下げる⁹⁾とされているが, その機序についてはまだ不明な点が多い. しかし, 長時間 (8 hr 以上) 作用が持続することから, 血中濃度と作用の間には関連はないものと考えられる.

循環動態に対しては, 安静時で両薬剤とも同程度の弱い心拍数抑制効果がみられた. しかし運動負荷時では, arotinolol の方が timolol より心抑制の影響が少なかった. これは timolol の方が arotinolol に比べ β 遮断作用がやや強いことと, timolol は代謝物に活性を有することによると思われる.

結論 両薬剤とも点眼により循環動態に影響を及ぼすほどの量が体内へ移行し, 尿中へ排泄される. 眼圧下降作用は血中濃度の経緯とは差があり, より持続的であった.

文 献

- 1) Britman, N. A. : Cardiac effect of topical timolol. *N. Engl. J. M.*, 300 : 566 (1979).
- 2) Jones, F. L. and Ekberg, N. L. : Exacerbation of asthma by timolol. *N. Engl. J. Med.*, 301 : 270 (1979).
- 3) Affirme, M. B., Lowenthal, D. T., Tobert J. A. et al. : Dynamics and kinetics of ophthalmic timolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27 : 471-477 (1980).
- 4) Coakes, R. L. and Brabaker, R. F. : The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. *Arch. Ophthalmol.*, 96 : 2045-2048 (1978).