

# タプロス点眼液 0.0015%

(一般名：タフルプロスト)

## に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は参天製薬株式会社にあります。  
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

参天製薬株式会社

タプロス点眼液 0.0015%

#### 1.4 特許状況

参天製薬株式会社

## 1.4 特許状況

タフルプロスト原薬及びその用途特許については、日本では 1997 年 12 月 12 日に参天製薬株式会社が出願し、2003 年 10 月 10 日に登録されている(特許番号:特許第 3480549 号)。

## タプロス点眼液 0.0015%

### 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

参天製薬株式会社

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

緑内障は、視神経乳頭、視野の特徴的変化の少なくとも 1 つを有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害の改善あるいは進行を阻止し得る眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患と定義される<sup>1)</sup>。緑内障は隅角所見、眼圧上昇を来し得る疾患（状況）の有無及び付随する要因により分類される。基本的には、眼圧上昇の原因を他に求めることのできない原発緑内障、他の眼疾患、全身疾患あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角発育異常により眼圧上昇を来す発達緑内障の 3 病型に分類される（表 1.5.1）。さらに、原発緑内障は隅角の閉塞の有無により、原発開放隅角緑内障と原発閉塞隅角緑内障に大別され、原発開放隅角緑内障の治療は眼圧下降薬による薬物治療を第一選択とする。

近年、日本緑内障学会によって緑内障診療ガイドライン<sup>1)</sup>が作成され、従来の原発開放隅角緑内障（以下、広義と付されないときは、従来の概念での原発開放隅角緑内障を意味する）と正常眼圧緑内障（眼圧が常に統計学的正常範囲に留まるもの）を包括した新しい疾患概念として、原発開放隅角緑内障（広義）が提唱された。これは、原発開放隅角緑内障（広義）の発症及び進行の危険性は、眼圧値の高さに応じて増加するが、視神経の眼圧に対する脆弱性には個体差があり、特定の眼圧値により原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障を分離できないためとされている。なお、原発開放隅角緑内障（広義）は、臨床の場では、便宜的に眼圧が 22 mmHg 以上の高眼圧群（原発開放隅角緑内障）と 21 mmHg 以下の正常眼圧群（正常眼圧緑内障）に区分される。また、眼圧は高いが視神経症ならびに視野異常を欠く病型は高眼圧症と定義され、原発開放隅角緑内障の前段階とする考え方があ  
る<sup>1)</sup>。

表 1.5.1 緑内障の分類

緑内障	原発緑内障	原発開放隅角緑内障（広義）	原発開放隅角緑内障
			正常眼圧緑内障
		原発閉塞隅角緑内障	原発閉塞隅角緑内障
			プラトー虹彩緑内障
	混合型緑内障		
	続発緑内障	続発開放隅角緑内障	
		続発閉塞隅角緑内障	
発達緑内障			
高眼圧症			

日本緑内障学会により 2000 年から 2001 年に実施された疫学調査（日本緑内障学会多治見緑内障疫学調査：多治見スタディ）<sup>2,3)</sup> では、40 歳以上の緑内障の有病率は 5.0%であり、原発開放隅角緑内障（広義）は 3.9%であった。また、原発開放隅角緑内障（広義）の約 9 割は正常眼圧緑内障であることが明らかとなった。これまでに実施された外国における疫学的調査結果<sup>4)</sup> と比較すると、日本における正常眼圧緑内障の割合は高くなっており、今後、正常眼圧緑内障に対するより適切な治療が重要になると考えられる。

多治見スタディの結果に基づくと、2002 年の日本の 40 歳以上人口が約 6,600 万人であることから推定して緑内障患者数は約 330 万人と算定される。また、高眼圧症の有病率は 0.8%であったことから、緑内障患者と合わせると、眼圧下降薬等による治療を要する患者数は約 380 万人と推定される。しかしながら、多治見スタディにおける緑内障の新規発見率は 89%にのぼり、多数の緑内障患者が未治療で潜在していると考えられる<sup>1)</sup>。本邦で緑内障は視覚障害（視力低下、失明など）の主原因疾患の第一位となっており、今後ますます早期発見及び早期治療が課題となっている<sup>5,6)</sup>。

緑内障及び高眼圧症に対する治療は、いずれの病型においても眼圧下降が中心となっており、薬物治療や手術療法、両者の組み合わせによる治療が行われている。治療としてはまず薬物治療が試みられるが、目標眼圧値まで眼圧下降効果が得られず病状が進行する場合には手術療法も適用される。正常眼圧緑内障の治療も同様の方針に基づいて実施されて

おり、正常眼圧でもさらに眼圧を下降させることによって視野欠損の進行が抑制されることが確認されている<sup>7,8)</sup>。しかし、正常眼圧緑内障の場合、薬物治療によって目標眼圧値まで下降させることは困難なケースが多い。また、眼圧を下降させても視野障害の進行が抑制されない患者もいることから、正常眼圧緑内障の病態進行には眼圧以外の因子（視神経の脆弱化や視神経周辺眼血流の低下）の影響が考えられている<sup>9)</sup>。なお、現在正常眼圧緑内障に対する治療薬に関しては、上記仮説に基づいた眼血流増加作用や、視神経保護作用を併せ持つ薬剤が期待されているが、これらの作用が臨床的に検証された薬剤はない。そのため、正常眼圧緑内障に対しても十分な眼圧下降を示し有効性が高いと考えられる眼圧下降薬を開発することは、臨床上意義があると考えられる。

眼圧下降薬としての第一選択薬は、その強力な眼圧下降作用からマレイン酸チモロールなどのβ遮断薬が長らく主役の地位を占めていた。しかし、β遮断薬は心、肺疾患の患者には禁忌又は慎重投与となっており、めまい、抑うつ等の Quality of life (QOL) に関わる全身性副作用が発現するという問題点があった<sup>10,11)</sup>。

一方、現在本邦で発売されているプロスタグランジン (PG) 系眼圧下降薬には、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロストがある。PG 関連化合物は従来から動物試験にて眼圧下降作用を有することは知られていたが、副作用のため、臨床使用が可能な薬剤の開発には至っていなかった。しかし、1980 年代の終わり頃に代謝型 PG 誘導体であるイソプロピルウノプロストンの臨床試験が開始され、PG 関連化合物が新たな眼圧下降薬として注目を浴び始めた。ただし、イソプロピルウノプロストンは房水流出に関与するといわれるプロスタノイド FP 受容体への親和性が低く、眼圧下降作用もチモロールを超えるものではなかった<sup>12)</sup>。その後開発されたラタノプロストはプロスタノイド FP 受容体への親和性が高く、チモロールより強力な持続的な眼圧下降作用を示し、チモロールと同様に第一選択薬として臨床使用された。しかし、ラタノプロストにもノンレスポonderの存在が知られており、また結膜充血や角膜上皮障害に加え、虹彩色素沈着等の不可逆的な副作用も報告されている<sup>13)</sup>。そこで、ラタノプロストに比し、眼局所副作用の発現を軽減し、正常眼圧緑内障に対する臨床効果も期待される新たな PG 系緑内障・高眼圧症治療薬（眼圧下降薬）の開発を目指した。また、ラタノプロストにはノンレスポonderの存在が知られていることから、新たに優れた効果及び安全性を有する眼圧下降薬を開発することは、薬物治療の選択肢が広がるという観点においても重要な意義があると考えられた。

タフルプロストは参天製薬株式会社（以下、参天製薬）及び旭硝子株式会社（以下、旭硝子）で創製された、国産の PG 系眼圧下降薬である。

参天製薬及び旭硝子は、眼圧下降に関与する PG 受容体であるプロスタノイド FP 受容体に親和性の高い化合物を目指して各種誘導体を合成しスクリーニングした結果、2 つのフッ素原子を含有する新規 PGF<sub>2α</sub> 誘導体の 1-methylethyl (5Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(1E)-3,3-difluoro-4-phenoxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoate (タフルプロスト) を見出した<sup>14)</sup>。

化学構造的な観点からは (図 1.5.1)、世界初の PG 誘導体の眼圧下降薬であるイソプロピルウノプロストンは、PGF<sub>2α</sub> の 15 位水酸基がケトンとなった代謝型 PG 誘導体であり、第一世代 PG 誘導体と位置づけられる。次に登場したラタノプロスト、トラボプロスト及びビマトプロストは、いずれも PGF<sub>2α</sub> の活性発現必須部位と考えられていた 15 位水酸基を保持した PGF<sub>2α</sub> 誘導体である。これら 3 種の PG 誘導体は、プロスタノイド FP 受容体に対する親和性及び選択性を高めることにより、眼局所副作用を軽減しつつ強力な眼圧下降作用を発揮させることに成功した点で、第二世代 PG 誘導体と位置付けることができる。タフルプロストは、15 位水酸基及び水素原子に代わって 2 つのフッ素原子を導入した、化学構造的に新規な新世代 PG 誘導体であり、第二世代 PG 誘導体よりさらに強力なプロスタノイド FP 受容体アゴニスト活性を有することで、ラタノプロストに比し強力な眼圧下降作用を発揮することが研究段階で見出された。さらに第二世代 PG 誘導体であるラタノプロストに比し、メラニン産生作用が弱いと推察される試験成績<sup>14)</sup>が化合物選択過程で確認されたことから、本薬は緑内障、高眼圧症治療薬としてより臨床的に望ましいプロファイルを有する第三世代 PG 系眼圧下降薬となる可能性があると考えられ、タフルプロスト点眼液の開発を開始した。

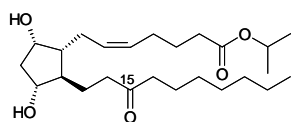


図 1.5.1-1 イソプロピルウノプロストン構造式

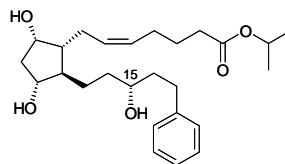


図 1.5.1-2 ラタノプロスト構造式

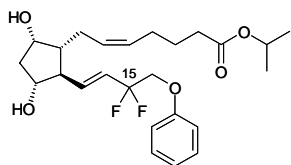


図 1.5.1-3 タフルプロスト構造式

### 1.5.2 開発の経緯

参天製薬は、19[ ]年に旭硝子と契約を締結し、眼科用剤としてタフルプロストの開発に着手した。本邦における緑内障、高眼圧症を対象としたタフルプロスト点眼液の開発の経緯を図 1.5.2 に示した。

臨床試験の実施に先立ち、毒性試験として 1 日 10 回点眼眼刺激性（ウサギ及びサル）試験、単回経口投与毒性（ラット）試験、単回静脈内投与毒性（ラット及びイヌ）試験、1 ヶ月反復点眼毒性（サル）試験、1 ヶ月反復静脈内投与毒性（ラット及びイヌ）試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験）、及び皮膚感作（モルモット）試験を実施し安全性を確認した。効力を裏付ける試験として、受容体の選択性及び親和性を確認するために、活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体の各種受容体に対する結合活性を検討した結果、プロスタノイド FP 受容体に対する高い親和性を有することが明らかとなった。眼圧下降作用については正常眼圧サルを用いて試験を実施した結果、強力な眼圧下降作用が確認された。さらに、非臨床薬物動態試験により、タフルプロストは点眼又は静脈内投与後速やかに加水分解を受け、活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体として眼組織及び血漿中に存在し、さらに代謝されて速やかに生体から消失することが明らかとなった。以上の結果から、本薬が臨床的に有用な眼圧下降薬になり得ると考え 20[ ]年[ ]月に第 I 相試験を英国で開始した。

第 I 相試験では、日本人及び非日本人の健康成人男性において、濃度 0.005% までのタフルプロスト点眼液の忍容性が確認されるとともに、0.005% タフルプロスト点眼液の眼圧下降効果が確認された。20[ ]年[ ]月より米国において開放隅角緑内障または高眼圧症の患者を対象に前期第 II 相試験を実施し、0.001、0.0025 及び 0.005% タフルプロスト点眼液の用量反応性を検討した。本邦では、米国で前期第 II 相試験実施中の 20[ ]年[ ]月[ ]日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（当時）と初回治験相談を実施し、第 I 相試験の結果に基づき、ブリッジング開発の可能性について意見を求めた。その結果、ブリッジング開発を実施する場合は、第 I 相試験から直接ブリッジング試験に移行せず、ブリッジング試験デザインの設定根拠を得るための患者対象の眼圧日内変動試験等を実施することを推奨された。治験相談の結果を受けて、ブリッジング開発について再検討を行った結果、ブリッジング開発に係る種々の不確実性等を考慮し、日本人において臨床データパッケージを完備する方針に変更した。

国内第 II 相試験（用量反応試験）は、米国で実施された前期第 II 相試験結果より最高濃度

を 0.0025%、中間濃度を 0.0015%と設定し、プラセボ及び最低濃度 0.0003%を含めた 4 濃度を用いて、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象として 20 年 月に開始した。本試験の有効性及び安全性成績から 0.0015%が臨床至適用量であると判断した。第Ⅲ相として、20 年から、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としたラタノプロスト対照比較試験、新薬開発段階の臨床試験としては初めての正常眼圧緑内障患者を対象としたプラセボ対照比較試験、及び長期点眼時の安全性を確認するための開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした長期試験を開始した。また、同時期に行なわれた非臨床試験結果から本薬が眼血流増加作用を有することが示唆されたことから、眼血流に対する効果をヒトで確認するため、健康成人男性を対象として臨床薬理試験を 20 年 月に実施した。

なお、米国で実施された前期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、欧州で実施された前期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（チモロール併用試験）は、参考資料としたため、本項での試験結果の記載は省略した。



試験項目																				
毒性試験	がん原性 (ラット、用量設定)																			
	がん原性 (マウス、用量設定)																			
	がん原性 (ラット)																			
	がん原性 (マウス)																			
	生殖発生: 受胎能・初期胚発生 (ラット、静脈内)																			
	生殖発生: 胚・胎児発生 (ラット、静脈内、用量設定)																			
	生殖発生: 胚・胎児発生 (ラット、静脈内)																			
	生殖発生: 胚・胎児発生 (非妊娠ウサギ、静脈内、用量設定)																			
	生殖発生: 胚・胎児発生 (ウサギ、静脈内、用量設定)																			
	生殖発生: 胚・胎児発生 (ウサギ、静脈内) -1																			
	生殖発生: 胚・胎児発生 (ウサギ、静脈内) -2																			
	生殖発生: 出生前、出生後、母動物の機能 (ラット、静脈内)																			
	皮膚感作 (モルモット)																			
	臨床試験	第 I 相試験 日本人 (WW-74451-EU) [英国]																		
第 I 相試験 日本人 (WW-74453-EU) [英国]																				
第 II 相用量反応試験 (00850202) [日本]																				
第 III 相比較試験 プラセボ対照 (00850304) [日本]																				
第 III 相比較試験 ラタノプロスト対照 (00850303) [日本]																				
前期第 II 相試験 (WW-15-001-US) [米国] 【参考資料】																				
第 III 相試験 チモロール併用試験 (74460) [欧州] 【参考資料】																				
後期第 II 相試験 (WW-15-002-US) [米国] 【参考資料】																				
前期第 II 相試験 (74457) [欧州] 【参考資料】																				
第 III 相試験 (WW-15-003-US) [米国] 【参考資料】																				
第 III 相試験 (74458) [欧州] 【参考資料】																				
第 III 相長期試験 (00850305) [日本]																				

試験項目											
	臨床薬理試験 眼血流動態 (00850502) [日本]										
	初回治験相談										

— : 試験期間 (図中の数字は試験期間の開始月と終了月を示す)

▲ : データ固定時期 (サマリーレポート作成月)

### 1.5.2.1 非臨床開発の経緯

#### 1) 品質に関する試験：

タフルプロストは、無色から淡黄色の粘性液体で、水にはほとんど溶けない。製剤は、点眼剤として最も汎用性の高い水性点眼剤とするために可溶化剤を配合し、更に安定化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤及び pH 調節剤を配合し、容器、中栓及びキャップで構成された 3 ピース点眼容器を用いて、室温で安定な水性点眼剤を開発した。安定性試験は長期保存、加速、苛酷（光及び温度）を実施した。長期保存試験において 36 ヶ月の安定性が確認できたことから、有効期間を 36 ヶ月とした。

#### 2) 薬理試験：

タフルプロストの受容体親和性を検討する目的で、活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体を用い、プロスタノイド受容体に対する親和性、並びにプロスタノイド以外の受容体及びトランスポーターに対する親和性を検討した。タフルプロストカルボン酸体は FP 受容体に高い選択性を持ち、その親和性はラタノプロストのカルボン酸体の 12 倍、イソプロピルウノプロストンのカルボン酸体の 1,700 倍と高かった。

主たる薬効薬理試験として、タフルプロスト点眼液の眼圧に対する作用を正常及び高眼圧動物モデルを用い試験を実施した。その結果、両モデルにおいて基剤群に比し有意な眼圧下降作用が認められた。作用機序を確認するためサルを用いた眼房水動態試験を行った。その結果、房水産生量に変化はなく有意なぶどう膜強膜房水流出及び総房水流出の増加が認められ、作用機序はぶどう膜強膜経路の房水流出量増加によることが示唆された。また、緑内障の薬物療法において PG 系眼圧下降薬と  $\beta$  遮断薬との併用処方の機会が多いことを考慮し、タフルプロスト点眼液と  $\beta$  遮断薬であるマレイン酸チモロール点眼液との眼圧に対する併用効果について正常眼圧サルを用いて検討した結果、両薬剤併用による眼圧下降の相加作用が認められた。

副次的薬理試験としては、タフルプロスト点眼液の眼血流に及ぼす影響を検討する目的で、ウサギ視神経乳頭部組織血流に対する作用を検討した結果、眼血流増加作用はラタノプロストより強い傾向を示した。

安全性薬理試験としては、一般症状・行動及び中枢神経に及ぼす影響をマウス静脈内投与で、呼吸・循環器系への影響を麻酔イヌ静脈内投与で検討した。また、遅延整流カリウム電流への影響、活動電位持続時間への影響、摘出子宮への影響を *in vitro* で検討した。

なお、これらの *in vitro* 試験は医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（当時）の初回治験相談（20 年 月 日）において、本剤の心臓に対する作用、摘出子宮に対する作用に関して、より適切な説明ができるよう資料を整備しておくことを推奨され、実施した。安全性薬理試験のうち 7 試験は GLP を遵守して実施し、1 試験は GLP に準じて実施した。その結果、タフルプロストは心臓に対する作用及び摘出子宮に対する作用が認められたが、これらの作用はタフルプロストに特異的な変化ではなく、PGF<sub>2α</sub>においても認められるものであった。

### 3) 薬物動態試験：

タフルプロストの薬物動態を明らかにする目的で、点眼及び静脈内投与時の血漿中濃度、体内分布、*in vitro* 及び *in vivo* 代謝、並びに排泄試験を実施した。特に代謝試験では、活性代謝物であるタフルプロストのカルボン酸体への加水分解を始めとするタフルプロストの代謝検討を行った。その結果、タフルプロスト未変化体は投与直後にしか血漿中に認められず、生体内では活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体に速やかに変換されることが明らかになった。点眼時、角膜における加水分解には角膜中のカルボキシエステラーゼが大きく関与することが *in vitro* 試験から示唆された。また、点眼及び静脈内投与後の眼組織及び全身組織の蓄積性は認められず、虹彩や網膜色素上皮を含む脈絡膜に特異的な分布が認められなかったことから、メラニンに対する親和性は低いと考えられた。排泄試験では、ラット及びサルに <sup>3</sup>H-タフルプロストを点眼又は静脈内投与した時、ほぼすべての放射能は尿中及び糞中へ排泄された。

### 4) 毒性試験：

ICH ガイドラインに従い、新有効成分医薬品の製造販売承認申請に必要な試験を実施した。臨床投与経路である点眼での急性の眼刺激性評価に白色ウサギ及びサルを用い、静脈内投与時の急性毒性評価にラット及びイヌを用い、そして、経口投与時の急性毒性評価にラットを用いた。点眼での反復投与毒性試験はサルを用いて、1 ヶ月、3 ヶ月及び 12 ヶ月毒性試験を行った。また、全身投与時の毒性プロファイルを把握する目的で、静脈内投与でラットの 1 ヶ月及び 6 ヶ月毒性試験並びにイヌ 1 ヶ月及び 9 ヶ月毒性試験を実施した。その他、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験、がん原性試験、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験を実施した。すべての毒性試験は

GLP を遵守して実施した。タフルプロストの反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験において認められた変化はいずれも PG 系眼圧下降薬として予期された変化であり、また遺伝毒性、がん原性及び皮膚感作性は認められなかった。

#### 1.5.2.2 臨床開発の経緯

##### 1) 第 I 相試験

単回点眼試験（治験実施計画書番号：WW-74451-EU）

本試験は、20 年 月 から日本人健康成人男性を対象に、0.0001、0.0005、0.0025 及び 0.005% タフルプロスト点眼液の安全性と忍容性、及び眼圧に対する影響を検討するとともに、血漿中薬物濃度を測定し薬物動態を検討することを目的として実施した。その結果、0.005% までの安全性と忍容性が確認された。また、血漿中薬物濃度は 1 例の 1 ポイントで検出された以外は、すべての測定ポイントで検出限界以下であった。

反復点眼試験（治験実施計画書番号：WW-74453-EU）

本試験は、20 年 月 から日本人健康成人男性を対象に、0.0025 又は 0.005% タフルプロスト点眼液、プラセボ点眼液、0.005% ラタノプロスト点眼液のいずれかを 1 日 1 回、7 日間点眼した際の安全性と忍容性、及び眼圧に対する影響を検討するとともに、血漿中薬物濃度を測定し薬物動態を検討することを目的として実施した。その結果、0.0025 及び 0.005% タフルプロスト点眼液の 1 日 1 回、7 日間の安全性と忍容性が確認され、0.005% タフルプロスト点眼液の眼圧下降効果が確認された。また、血漿中薬物濃度は 1 例の 1 ポイントで検出された以外は、すべての測定ポイントで検出限界以下であった。

##### 2) 第 II 相試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした用量反応試験（治験実施計画書番号：00850202）

本試験は、20 年 月 から原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、プラセボ点眼液を対照として 0.0003、0.0015 及び 0.0025% タフルプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の眼圧下降作用の用量反応性及び安全性を検討し、至適用量を選定することを目的として、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により実施した。その結果、0.0003、0.0015 及び 0.0025% タフルプロスト点眼液のプラセボ点眼液に比し有意な

眼圧下降作用が認められ、眼圧下降作用は用量の増加につれて大きくなった。0.0003 及び 0.0015% タフルプロスト点眼液は安全性に問題はなかったが、0.0025%は副作用による中止例が認められ安全性にやや問題があると判断し、0.0015%が至適用量として選定された。

### 3) 第Ⅲ相試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした比較試験（治験実施計画書番号：00850303）

本試験は、20■■年■■月から原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.0015% タフルプロスト点眼液（1回1滴、1日1回、4週間点眼）の眼圧下降効果が0.005% ラタノプロスト点眼液（キサラタン<sup>®</sup>0.005% 点眼液）（1回1滴、1日1回、4週間点眼）と比し少なくとも劣らないことを検証すること、及び安全性についても比較検討することを目的として、多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験により実施した。その結果、0.0015% タフルプロスト点眼液の眼圧下降効果は0.005% ラタノプロスト点眼液に比して劣らないことが検証された。

正常眼圧緑内障を対象とした比較試験（治験実施計画書番号：00850304）

本試験は、20■■年■■月から正常眼圧緑内障患者を対象に、0.0015% タフルプロスト点眼液（1回1滴、1日1回、4週間点眼）の眼圧下降効果及び安全性を、プラセボ点眼液を対照として検討することを目的として、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により実施した。その結果、0.0015% タフルプロスト点眼液はプラセボ点眼液に比し有意な眼圧下降効果を示し、その有効性が検証された。

開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした長期試験（治験実施計画書番号：00850305）

本試験は、20■■年■■月から開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.0015% タフルプロスト点眼液（1回1滴、1日1回、28又は52週間点眼）の安全性及び眼圧下降効果を検討することを目的として、オープンラベルによる多施設共同試験により実施した。その結果、0.0015% タフルプロスト点眼液の長期点眼時の安全性及び安定した眼圧下降効果が確認された。

日本人健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（治験実施計画書番号：00850502）

本試験は、20■■年■■月から健康成人男性を対象に、0.0015% タフルプロスト点眼液の眼

血流動態に及ぼす影響について検討することを目的として実施した。その結果、0.0015% タフルプロスト点眼液の単回点眼により傍視神経乳頭網膜の組織血流量及び傍視神経乳頭網膜動脈の血流速度に有意な増加が認められた。

### 1.5.3 本剤の特徴のまとめ

#### ① 製剤の特徴

i) 室温保存可能な水性点眼剤である。

加速試験 6 ヶ月及び長期保存試験 36 ヶ月の成績から、室温において流通可能な水性点眼剤である。(2.3.P.8 p.74)

#### ② 非臨床試験の特徴

i) プロスタノイド FP 受容体に高い親和性を有する。

活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体は、既承認の眼圧下降薬であるラタノプロストのカルボン酸体に比しプロスタノイド FP 受容体への親和性が 12 倍強く、またイソプロピルウノプロストンのカルボン酸体に比し 1,700 倍強かった。(2.6.2.2 p.9)

ii) 正常眼圧を強力に下降させた。

0.0005% タフルプロスト点眼液は、正常眼圧サルにおいて 0.005% ラタノプロスト点眼液と同程度の眼圧下降作用を示した。(2.6.2.2 p.11)

iii) 眼血流増加作用が認められた。

0.0015% タフルプロスト点眼液は、ウサギ視神経乳頭部血流を増加させた。(2.6.2.3 p.30)

#### ③ 臨床試験の特徴

i) 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対して有効性を示した。

0.005% ラタノプロスト点眼液を対照とした検証的試験において、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者に対し、0.0015% タフルプロスト点眼液は 0.005% ラタノプロスト点眼液に比して劣らない有効性（眼圧下降効果）を示した。(2.7.6.5 p.96)

ii) 正常眼圧緑内障患者に対して有効性を示した。

プラセボ点眼液を対照とした検証的試験において、正常眼圧緑内障患者に対し、0.0015% タフルプロスト点眼液はプラセボ点眼液に比して有意な有効性（眼圧下降効果）を示した。

(2.7.6.4 p.69)

iii) 長期点眼時安定した眼圧下降効果と良好な安全性を示した。

長期試験（12 ヶ月間投与）において、開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対し、0.0015% タフルプロスト点眼液は投与期間中安定した眼圧下降効果と良好な安全性を示した。

(2.7.6.12 p.513)

iv) 眼血流増加作用が認められた。

眼血流動態を指標とした臨床薬理試験において、0.0015% タフルプロスト点眼液を健康成人男性に単回点眼し、傍視神経乳頭網膜の組織血流量及び傍視神経乳頭網膜動脈の血流速度に有意な増加が認められた。（2.7.6.13 p.526～527）

以上のように、臨床試験においてタフルプロストの緑内障及び高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認され、臨床現場における有益な新たな治療選択肢となり得ることが十分期待できることから、下記の内容で 0.0015% タフルプロスト点眼液の製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果（案）：緑内障、高眼圧症

用法・用量（案）：1回1滴、1日1回点眼する。

参考文献

- 1) 緑内障診療ガイドライン. 日眼会誌 2003;107:126-57. [添付資料 5.4-001]
- 2) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.; The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Prevalence of Primary Open-Angle Glaucoma in Japanese. The Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004;111:1641-8. [添付資料 5.4-002]
- 3) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi Study Report 2. Prevalence of Primary Angle Closure and Secondary Glaucoma in a Japanese Population. *Ophthalmology* 2005;112:1661-9.  
[添付資料 5.4-003]
- 4) Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore eye survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1090-5.
- 5) 中江公裕、増田寛次郎、妹尾 正、小暮文雄、澤 充、金井 淳ほか. 42.わが国における視覚障害の現状. 石橋達朗、編集. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究班. 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究 平成 17 年度 総括・分担研究報告書 (3 年計画の 1 年目) : 厚生労働省難治性疾患克服研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究班、発行. 福岡 : (株) 津村愛文堂 2006 年 3 月 31 日. 263-7. [添付資料 5.4-004]
- 6) 北原健二:東京都成人病検診管理指導協議会循環器疾患等部会眼科検診専門委員会. 高齢者における眼科疾患の早期発見のために -基本健康診査における眼底検査のあり方-. 東京都成人病検診管理指導協議会循環器疾患等部会眼科検診専門委員会報告書. 東京:東京都福祉保険局. 2005 年 7 月 [添付資料 5.4-005]
- 7) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-97.  
[添付資料 5.4-006]
- 8) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;126:498-505. [添付資料 5.4-007]

- 9) Yamamoto T, Kitazawa Y. Vascular Pathogenesis of Normal-tension Glaucoma: a Possible Pathogenetic Factor, Other than Intraocular Pressure, of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Prog Retinal Eye Res* 1998;17:127-43. [添付資料 5.4-009]
- 10) 二井宏紀. 薬物療法の副作用（全身的）. *あたらしい眼科* 1998;15:493-6. [添付資料 5.4-011]
- 11) 塚本秀利. 薬物療法の副作用（局所的）. *あたらしい眼科* 1998;15:497-501. [添付資料 5.4-012]
- 12) 東 郁郎. プロスタグランディン製剤（イソプロピルウノプロストン）. *あたらしい眼科* 1998;15: 469-74.
- 13) 鈴木雅信. プロスタグランディン製剤（ラタノプロストとその他）. *あたらしい眼科* 1998;15:475-80. [添付資料 5.4-015]
- 14) Nakajima T, Matsugi T, Goto W, Kageyama M, Mori N, Matsumura Y, et al. New Fluoroprostaglandin  $F_{2\alpha}$  Derivatives with Prostanoid FP-Receptor Agonistic Activity as Potent Ocular-Hypotensive Agents. *Biol Pharm Bull* 2003;26:1691-5. [添付資料 5.4-027]