

ルミガン点眼液 0.03%

CTD 第2部 CTD の概要（サマリー）

2.2 緒 言

千寿製薬株式会社

2.2 緒言

緑内障は「視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善若しくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」と定義されている¹⁾。緑内障は視野欠損を伴う進行性の視神経障害を特徴とする疾患であり、適切に治療されなければ失明に至る重篤な視機能障害をもたらす。日本国内では40歳以上の5.0%が罹患しており^{1,2,3)}、失明原因の常に上位を占めている。

緑内障治療の目的は、患者の視機能を維持させることである。大規模なランダム化比較試験^{4,5,6,7,8,9)}により緑内障の視野障害と眼圧下降療法の関連性が検討され、眼圧が1 mmHg低下すると視神経障害の進行のリスクが約10%減少すること、無治療時眼圧からの20%や30%の眼圧下降により視神経障害の進行が抑制されることなどが明らかとなり、眼圧下降療法が緑内障の視野障害の進行を阻止しうる事が証明された。その他近年では、視神経乳頭の血流改善や視神経保護などを目的とした新しい治療も試みられているが、まだエビデンスに基づいた治療法とはなっておらず、緑内障に対する唯一確実な治療法は眼圧下降療法のみである。

日本緑内障学会により作成された緑内障診療ガイドライン¹⁾において、原発開放隅角緑内障（広義）の治療は薬物治療を第一選択とすると定められている。薬物による治療法において「必要最小限の薬剤と副作用で最大の効果を得る」、「薬剤の効果が無い場合、効果が不十分な場合、あるいは薬剤耐性が生じた場合は、まず薬剤の追加ではなく薬剤の変更を行い単剤治療をめざす」とされており、まずは安全性の面から単剤での治療を試みることが定められている。また、併用療法が必要な場合、「同じ薬理作用の薬剤を併用すべきでない」と言及されており、薬理作用の異なる薬剤を併用することが定められている。

日本国内の眼科一般臨床で使用可能な緑内障治療薬としては、房水産生を抑制する交感神経β受容体遮断薬（以下、β遮断薬）、炭酸脱水酵素阻害薬、conventional outflowを促進する副交感神経作動薬、uveoscleral outflowを促進するプロスタグランジン関連薬や交感神経α₁受容体遮断薬などがある。原発開放隅角緑内障（広義）においては、プロスタグランジン関連薬やβ遮断薬が優れた眼圧下降効果により、第一選択薬として使用されている。

しかしながら、目標眼圧に達していないなどの理由により、薬物治療を受けている患者の40～60%が2剤以上の併用を受けており、原発開放隅角緑内障（狭義）においては約75%の患者が併用療法を受けているとの報告^{10,11,12)}もあり、単剤による治療が十分なものとはなっていない。このように、単剤で眼圧下降効果が不十分な患者に対して併用療法が一つの選択肢となっているが、併用により角膜上皮障害が増加することも知られており、一旦角膜上皮障害が発現した場合、全ての薬剤を中止するなどの処置が必要となる場合もある^{13,14,15,16)}。

現在、日本国内の眼科一般臨床で使用されている緑内障治療薬で、最も効果が強い薬剤は、プロスタグランジン関連薬の0.005%ラタノプロスト点眼剤（以下、ラタノプロスト点眼剤）である。ラタノプロスト点眼剤は、結膜充血、睫毛の伸長、眼瞼や虹彩の色素沈着などの美容上の副作用が発現するものの、その強力な眼圧下降効果により最も汎用されている^{17,18)}。しかしながら、一方でラタノプロスト点眼剤のノンレスポnderが10～40%存在することが報告

19,20,21,22,23) されており、全ての患者に有効な治療薬とはなりえていない。

また、チモロール点眼剤を代表とする β 遮断薬も第一選択薬として使用されているが、その効果はラタノプロスト点眼剤よりも劣るため、眼瞼色素沈着などの副作用を嫌う患者やラタノプロスト点眼剤に対するノンレスポnderに対して、第一選択薬として使用されることが多い。また、ラタノプロスト点眼剤で効果が不十分な患者に対しての併用薬剤として第一選択的に使用されている。しかしながら、チモロール点眼剤は、使用しているうちに効果が減弱する long-term drift や、角膜上皮障害が高頻度で発現することが知られている。また、気管支喘息や心不全を合併している患者に対しては禁忌となっており、有効性の面、安全性の面においてもいくつかの問題点がある^{14,16,24)}。

緑内障の治療において、眼圧を下降させる薬物療法は欠かせないものであるが、国内の眼科一般臨床で使用されている緑内障治療薬にはそれぞれに問題点があり、さらには現時点ではラタノプロスト点眼剤と同程度あるいはそれ以上の効力を有し、作用機序の異なる薬剤は国内の臨床現場には存在しない。これらのことから、ラタノプロスト点眼剤で目標眼圧に達しない場合、眼科医は効力の劣る薬理作用の異なる薬剤に変更するか、併用療法を選択することを余儀なくされており、このような背景から、新規の作用機序を有し、強力な眼圧下降効果をもつ緑内障治療薬の開発が望まれている。

ビマトプロストは、米国アラガン社において新規に合成された眼圧下降薬である。ビマトプロストは、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) の合成アナログである 17-phenyl trinor $PGF_{2\alpha}$ の 1 位のカルボン酸のエチルアミド誘導体であり、内因性の生理活性物質であるプロスタマイド $F_{2\alpha}$ と類似の構造を有する。このプロスタマイド $F_{2\alpha}$ は、内因性カンナビノイドのひとつであるアナンダマイドよりシクロオキシゲナーゼ 2 を介して生成されることが知られている^{25,26)}。また、プロスタマイド $F_{2\alpha}$ は既存のプロスタグランジン関連薬のターゲットであるプロスタノイド FP 受容体 (以下、FP 受容体) をはじめ既知のプロスタノイド受容体には作用しないことが明らかとなっている。

非臨床試験において、ビマトプロストが、プロスタマイド $F_{2\alpha}$ と同様に FP 受容体及びその他既知のプロスタノイド受容体に対して親和性を示さないことが確認された。また、FP 受容体感受性標本に対するビマトプロストの反応が FP 受容体作動薬である $PGF_{2\alpha}$ とは異なること、さらにビマトプロストによって作動する細胞内外の情報伝達経路が $PGF_{2\alpha}$ とは異なることが明らかとなり、ビマトプロストの作用の発現には FP 受容体作動薬とは異なる受容体を介していることが示唆された。

正常眼圧のビーグル犬を用いた試験において、ビマトプロストの点眼により用量依存的で著明な眼圧下降効果が認められ、0.03%濃度においては 0.005%ラタノプロストよりも強い眼圧下降効果が確認された。また、正常眼圧及び隅角レーザー照射高眼圧サルにおいても用量依存的で著明な眼圧下降効果が認められた。ビマトプロストの眼圧下降効果のメカニズムを解明することを目的に、サルにおいて房水動態に及ぼすビマトプロストの影響について検討した結果、uveoscleral outflow を促進させることが明らかとなった。また、形態学的な検討により、ビマトプロストは conventional outflow も促進させる可能性があることが示唆された。非臨床の薬物動

態及び安全性に関する試験においては、臨床試験開始に際して特に問題となるような安全性上の所見は認められなかった。以上のように、非臨床試験においてビマトプロストは既存のプロスタグランジン関連薬とは異なる新規の作用機序（プロスタマイドアナログ）を有し、強力な眼圧下降効果をもつ緑内障治療薬となる可能性が示唆された。

これまで、主に米国において有効性及び安全性を検討するための種々の臨床試験が実施されており、それらの臨床試験成績から、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、1日1回点眼で0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤（以下、チモロール点眼剤）に比べて有意に優れた眼圧下降効果を示し^{27,28,29)}、また、ラタノプロスト点眼剤に比べても同等以上の眼圧下降効果を有することが確認されている^{30,31,32,33)}。長期にわたる投与においても安定な眼圧下降が認められ、結膜充血、睫毛の成長、眼そう痒症、眼瞼色素沈着などの眼局所における副作用が発現したものの、大部分は軽度から中等度であり、安全性について特に問題のないことが示された。これらの成績により、米国では2001年3月に0.03%ビマトプロスト点眼剤（1日1回点眼）が開放隅角緑内障及び高眼圧症を適応症として承認され、その後現在までに73の国と地域で市販承認されている。

これらの非臨床試験成績及び米国等で実施された臨床試験成績を基に、日本国内においてもビマトプロスト点眼剤の緑内障及び高眼圧を対象とした臨床開発を19■■年■■月に開始した。ビマトプロスト点眼剤の臨床試験として、第Ⅰ相試験（901、902試験）では健康成人男子に対するビマトプロスト点眼剤の単回及び反復点眼での安全性を検討し、第Ⅱ相試験（903試験）では原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対するビマトプロスト点眼剤の有効性及び安全性から至適用量を検討した。第Ⅲ相比較試験では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対してチモロール点眼剤に対する眼圧下降効果の優越性の検証（904試験）、及びラタノプロスト点眼剤に対する非劣性の検証（3-03試験）を検討した。また、第Ⅲ相長期投与試験（3-01試験）では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対するビマトプロスト点眼剤の長期点眼時の安全性及び有効性を検討した。これらの臨床試験により、ビマトプロスト点眼剤は第一選択薬であるチモロール点眼剤よりも優れた眼圧下降効果を示し、さらには日本国内で使用可能な緑内障治療薬の中で最も強い眼圧下降効果を有するラタノプロスト点眼剤に対しては劣らない効果を示すことが明らかとなった。また、長期点眼においてもビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果は減弱せず、安定した効果を示した。安全性においては、ビマトプロスト点眼剤の点眼により結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着などが発現したが、長期投与において重篤化するものはなく、また視機能に影響を及ぼす重大なものは発現しなかった。また、全身的な副作用はほとんど発現せず、全身への影響はほとんど認められなかった。

以上より、ビマトプロスト点眼剤は、日本国内で最も強い眼圧下降効果を有するラタノプロスト点眼剤に劣らない効果を有する新規のプロスタマイドアナログ製剤として、緑内障・高眼圧に対する治療のための新規の薬剤になり得ると考えられたことから、「緑内障、高眼圧症」を効能・効果として承認申請することとした。

参考文献

- 1) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会. 緑内障診療ガイドライン 第2版. 日眼会誌. 2006;110(10):777-814.
- 2) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi study. *Ophthalmology* 2004;111(9):1641-1648.
- 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(10):1661-1669.
- 4) 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(4):487-497.
- 5) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):498-505.
- 6) The AGIS investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):429-40.
- 7) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al, for the Ocular Hypertension Treatment Study Group. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701-713, discussion 829-830.
- 8) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268-1279.
- 9) Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:48-56.
- 10) 佐藤章子, 柳橋さつき, 武田夏子. 当科における緑内障外来患者の実態. *眼臨.* 2006;100(1):4-8.
- 11) 吉川啓司. 点眼液の処方状況. In: 吉川啓司, 松元俊. 緑内障3分診療を科学する! 症例に学ぶマネジメントの実際. 東京:中山書店;2006:215.
- 12) 清水美穂, 今野伸介, 片井麻貴, 前田祥恵, 中村聡, 藤原慎太郎, 他. 札幌医科大学およびその関連病院における緑内障治療薬の実態調査. *あたらしい眼科.* 2006;23(4):529-532.
- 13) 横井則彦. 薬剤性上皮障害—その問題点と対応策—. *あたらしい眼科.* 1996;13(6):821-827.
- 14) 高橋奈美子, 籾福みどり, 西村朋子, 細部泰雄, 田澤豊. 抗緑内障点眼薬の単剤あるいは2剤併用の長期投与による角膜障害の出現頻度. *臨眼.* 1999;53(6):1199-1203.

- 15) 小林ルミ, 森和彦. 緑内障点眼薬による角膜障害対策. In: 根木昭. 月間眼科診療プラクティス 98.緑内障診療のトラブルシューティング. 東京:文光堂;2003:126.
- 16) 徳岡覚. 交感神経遮断薬. In: 根木昭. 眼科プラクティス 11.緑内障診療の進めかた. 東京: 文光堂;2006:257-261.
- 17) 塚本秀利. 薬物治療の進めかた. In: 根木昭. 眼科プラクティス 11.緑内障診療の進めかた. 東京: 文光堂;2006:248-251.
- 18) 金本尚志. プロスタグランジン関連薬. In: 根木昭. 眼科プラクティス 11.緑内障診療の進めかた. 東京: 文光堂;2006:254-256.
- 19) 池田陽子, 森和彦, 石橋健, 足立和加子, 小林ルミ, 成瀬繁太, 他. ラタノプロストの Non-responder の検討. あたらしい眼科. 2002;19(6):779-781.
- 20) 木村英也, 野先実穂, 小椋祐一郎, 木村章, 野村和枝, 谷原秀信. 未治療緑内障眼におけるラタノプロスト単剤投与による眼圧下降効果. 臨眼. 2003;57(5):700-704.
- 21) 井上賢治, 泉雅子, 岩倉雅登, 井上治郎, 富田剛司. ラタノプロストの無効率とその関連因子. 臨眼. 2005;59(4):553-557.
- 22) 美馬彩, 秦裕子, 村尾史子, 塩田洋. 眼圧測定時刻に留意した, 正常眼圧緑内障に対するラタノプロストの眼圧下降効果の検討. 臨眼. 2006;60(9):1613-1616.
- 23) 湯川英一, 新田進人, 竹谷太, 森下仁子, 松浦豊明, 名和良晃, 他. 開放隅角緑内障における β -遮断薬からラタノプロストへの切り替えによる眼圧下降効果. 眼紀. 2006;57(3):195-198.
- 24) 富所敦男, 新家眞. 交感神経遮断薬. In: 北澤克明. 緑内障. 東京:医学書院;2004:330-344.
- 25) Yu M, Ives D, Ramesha CS. Synthesis of prostaglandin E₂ ethanolamide from anandamide by cyclooxygenase-2. J Biol Chem 1997;272(34):21181-21186.
- 26) Kozak KR, Crews BC, Morrow JD, Wang LH, Ma YH, Weinander R, et al. Metabolism of the endocannabinoids, 2-arachidonylglycerol and anandamide, into prostaglandin, thromboxane, and prostacyclin glycerol esters and ethanolamides. J Biol Chem 2002;277(47):44877-44885.
- 27) Brandt JD, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM, for the Bimatoprost Study Group 1. Comparison of once- or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP. A 3-month clinical trial. Ophthalmology 2001;108(6):1023-1032.
- 28) Whitcup SM, Cantor LB, VanDenburgh AM, Chen K, for the Bimatoprost Study Group II. A randomised, double masked, multicentre, clinical trial comparing bimatoprost and timolol for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2003;87(1):57-62.
- 29) Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, Gross RL, VanDenburgh AM, Chen K, et al, for the Bimatoprost Study Groups 1 and 2. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. Arch Ophthalmol. 2002;120:1286-1293.
- 30) Gandolfi S, Simmons ST, Sturm R, Chen K, VanDenburgh AM, for the Bimatoprost Study Group 3. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. Adv in Ther. 2001;18(3):110-121.
- 31) Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, Bernstein P, Batoosingh AL, Whitcup SM, for the

Bimatoprost/Latanoprost Study Group. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(1):55-63.

- 32) Choplin N, Bernstein P, Batoosingh AL, Whitcup SM, for the Bimatoprost/Latanoprost Study Group. A randomized, investigator-masked comparison of diurnal responder rates with bimatoprost and latanoprost in the lowering of intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(Suppl 1):S19-S25.
- 33) Simmons ST, Dirks MS, Noecker RJ. Bimatoprost versus latanoprost in lowering intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension: results from parallel-group comparison trials. *Adv Ther.* 2004;21(4):247-262.