# アイラミド配合懸濁性点眼液

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

千寿製薬株式会社

目 次

2.6.2 薬理試験の概要文 ..... 3
2.6.2.1 まとめ ..... 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 ..... 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 ..... 5
2.6.2.4 安全性薬理試験 ..... 5
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 ..... 5
参考文献 ..... 5

## 2.6.2 薬理試験の概要文

本項で使用した用語及び略号を表 2.6.2-1 に示した。

表 2.6.2-1　用語及び略語一覧表

| 用語及び略号 | 内容 |
|---|---|
| cAMP | Cyclic adenosine monophosphate（環状アデノシン 1 リン酸） |
| $HCO_3^-$ | 重炭酸イオン |
| $Na^+$ | ナトリウムイオン |
| RGC | Retinal ganglion cell（網膜神経節細胞） |
| TNF | Tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子） |
| $\alpha_2$受容体 | $\alpha_2$アドレナリン受容体 |

## 2.6.2.1 まとめ

0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤は、緑内障及び高眼圧症治療を目的とした配合点眼剤である。ブリモニジン酒石酸塩及びブリンゾラミドは、それぞれ 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の有効成分として既に承認、上市されている。

両成分の眼圧下降作用の機序は異なっており、ブリモニジンは $\alpha_2$ 受容体を選択的に作動させ、毛様体上皮における cAMP 産生を抑制することで房水産生を抑制し、更に、ぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進させることにより眼圧下降作用を示すと考えられている [1)2)3)]。一方、ブリンゾラミドは毛様体突起部の II 型炭酸脱水酵素を特異的に阻害して $HCO_3^-$の生成を抑制し、それに伴い $Na^+$及び水の後房への輸送を抑えることで、房水産生を抑制して眼圧下降作用を示すと考えられている [4)5)6)7)8)]。

海外で販売されている 1%ブリンゾラミド／0.2%ブリモニジン酒石酸塩配合懸濁性点眼剤（SIMBRINZA®、以下 SIMBRINZA）は、その臨床試験において、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤の単剤よりも強い眼圧下降作用を示すことが確認されており、両成分の配合によって相加効果が得られることが示されている [9)10)]。また、SIMBRINZA の眼圧下降作用は、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤併用による眼圧下降作用と同程度であることも示されている [11)]。

ラットを用いた視神経挫滅モデルにおいて、ブリモニジンは二次的に誘導される RGC 死を $\alpha_2$ 受容体の活性化を介して抑制することが確認されているほか [12)]、マウスの正常眼圧緑内障モデルにおいても、ブリモニジンは眼圧非依存的に進行する RGC 死を抑制することが示されている [13)]。更に、ラットを用いた TNF 誘発視神経変性モデルにおいても、ブリモニジンは用量依存的に TNF による軸索変性を抑制することが確認されている [14)]。また、正常眼圧緑内障患者を対象とした臨床試験において、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤が 0.5%チモロール点眼剤よりも有意に視野障害の進行を抑制するという結果が得られている [15)]。0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤と 0.5%チモロール点眼剤の眼圧下降作用に差がなかったことから、ブリモニジンは眼圧下降作用とは別に、直接的な神経保護作用を有しており、RGC を保護することによっても緑内障の視野障害の進行を抑止できると考えられている [15)]。0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤についても、ヒトにおいて $\alpha_2$ 受容体を活性化するのに十分な濃度が、網脈絡膜に到達する可能性が示唆されている [16)17)]。本剤に含まれる両成分の作用機序が異なることから、配合することによってお互いの薬理作用が打ち消されることはないと推察され、本剤もブリモニジンと同様の神経保護作用が期待される。

有色ウサギにおいて、ブリンゾラミドの点眼投与によって視神経乳頭血流量の増加が認められている [18)19)]。緑内障の発症及び視野障害の進行に眼血流障害が関与していると報告されており [20)]、眼血流障害の改善が期待できる点眼剤の選択は臨床的に意義があると考えられている [21)]。したがって、ブリンゾラミドが有する視神経乳頭血流増加作用は緑内障の視野障害の進行抑止につながると期待される。

以上の点から、本剤は 0.1%ブリモニジン酒石酸塩及び 1%ブリンゾラミドの配合により相加的な眼圧下降作用を示し、緑内障及び高眼圧症治療剤になり得ると考えられたため、本承認申請にあたり効力を裏付ける試験は実施しなかった。また、両成分の薬理作用も既に明らかになっており臨床使用にあたって懸念すべき事項はないことから、副次的薬理試験及び安全性薬理試験も実施しなかった。

ブリモニジン及びブリンゾラミドの単独の薬理作用については 2.4.2 項に記載した。

### 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

該当資料なし。

### 2.6.2.3 副次的薬理試験

該当資料なし。

### 2.6.2.4 安全性薬理試験

該当資料なし。

### 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし。

## 参考文献


1)Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. Surv Ophthalmol. 1996;41 Suppl 1:S9-18.

2)Burke JA, Potter DE. Ocular effects of a relatively selective α2 agonist (UK-14, 304-18) in cats, rabbits and monkeys. Curr Eye Res. 1986;5:665-76.

3)Toris CB, Gleason ML, Camras CB, Yablonski ME. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. Arch Ophthalmol. 1995;113:1514-7.

4)中島　正之．新しい緑内障治療薬：点眼用炭酸脱水酵素阻害剤．あたらしい眼科．1993;10:959-64.

5)Gabelt BT, Kaufman PL. Production and flow of aqueous humor. In: Levin LA, Nilsson SFE, Hoeve JV, Wu SM, Kaufman PL, Alm A. Adler's physiology of the eye. 11th ed. Amsterdam: Elsevier; 2011. 274-307.

6)DeSantis L. Preclinical overview of brinzolamide. Surv Ophthalmol. 2000;44 Suppl 2: S119-29.

7)Iester M. Brinzolamide ophthalmic suspension: a review of its pharmacology and use in the treatment of open angle glaucoma and ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2008;2:517-23.

8)Toris CB, Zhan GL, McLaughlin MA. Effects of brinzolamide on aqueous humor dynamics in monkeys and rabbits. J Ocul Pharmacol Ther. 2003;19:397-404.

9)Katz G, Dubiner H, Samples J, Vold S, Sall K. Three-month randomized trial of fixed-combination brinzolamide, 1%, and brimonidine, 0.2%. JAMA Ophthalmol. 2013;131:724-30.

10)Aung T, Laganovska G, Hernandez Paredes TJ, Branch JD, Tsorbatzoglou A, Goldberg I. Twice-daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. Ophthalmology. 2014;121:2348-55.

11)Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, Parra Restrepo JC, Hamacher T. Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. Adv Ther. 2014;31:1213-27.

12)Yoles E, Wheeler LA, Schwartz M. α2-adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999;40:65-73.

13)Semba K, Namekata K, Kimura A, Harada C, Mitamura Y, Harada T. Brimonidine prevents neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma. Cell Death Dis. 2014;5:e1341.

14)Kitaoka Y, Kojima K, Munemasa Y, Sase K, Takagi H. Axonal protection by brimonidine with modulation of p62 expression in TNF-induced optic nerve degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253:1291-6.

15)Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S; Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the

Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. Am J Ophthalmol. 2011;151:671-81.
16)Shinno K, Kurokawa K, Kozai S, Kawamura A, Inada K, Tokushige H, The relationship of brimonidine concentration in vitreous body to the free concentration in retina/choroid following topical administration in pigmented rabbits, Curr. Eye Res. 2017;42:748-53.
17)Takamura Y, Tomomatsu T, Matsumura T, Takihara Y, Kozai S, Arimura S, et al. Vitreous and aqueous concentrations of brimonidine following topical application of brimonidine tartrate 0.1% ophthalmic solution in humans. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31:282-5.
18)Dong YR, Huang SW, Cui JZ, Yoshitomi T. Effects of brinzolamide on rabbit ocular blood flow in vivo and ex vivo. Int J Ophthalmol. 2018;11:719-25.
19)Barnes GE, Li B, Dean T, Chandler ML. Increased Optic Nerve Head Blood Flow After 1 Week of Twice Daily Topical Brinzolamide Treatment in Dutch-Belted Rabbits. Surv Ophthalmol. 2000;44.Suppl 2: S131-40.
20)Nakazawa T. Ocular Blood Flow and Influencing Factors for Glaucoma. Asia Pac J Ophthalmol 2016;5: 38-44.
21)安樂礼子．緑内障点眼薬の持つ血流改善作用．眼科グラフィック．2017;6: 332-44.