グラアルファ配合点眼液

第２部（モジュール２）

2.6
非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1
緒言

興和株式会社

目次

2.6.1 緒言.....4
2.6.1.1 名称及び構造式.....4
2.6.1.1.1 リパスジル塩酸塩水和物.....4
2.6.1.1.2 ブリモニジン酒石酸塩.....4
2.6.1.2 薬理作用.....5
2.6.1.3 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量.....5

2.6.1 緒言

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ROCK	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase	Rho キナーゼ
ブリモニジン点眼液	-	ブリモニジン酒石酸塩点眼液
リパスジル点眼液 [a]	-	リパスジル塩酸塩水和物点眼液

-: 該当なし

a: 点眼液の濃度はリパスジルとしての濃度を記載

2.6.1 緒言

2.6.1.1 名称及び構造式

リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液（以下、本剤）は、緑内障及び高眼圧症治療を目的とした配合点眼液である。本剤の有効成分は、それぞれリパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の有効成分として既に承認、上市されている。リパスジル塩酸塩水和物の化学構造式を図 2.6.1-1 に、ブリモニジン酒石酸塩の化学構造式を図 2.6.1-2 にそれぞれ示した。

2.6.1.1.1 リパスジル塩酸塩水和物

化学名： 4-Fluoro-5-{[(2*S*)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl}isoquinoline monohydrochloride dihydrate

分子式： $C_{15}H_{18}FN_3O_2S \cdot HCl \cdot 2H_2O$

分子量： 395.88

構造式：

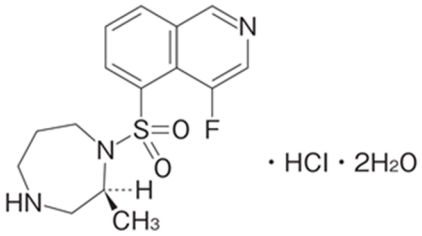


図 2.6.1-1 リパスジル塩酸塩水和物の化学構造式

2.6.1.1.2 ブリモニジン酒石酸塩

化学名： 5-Bromo-*N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)quinoxalin-6-amine mono-(2*R*,3*R*)-tartrate

分子式： $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$

分子量： 442.22

構造式：

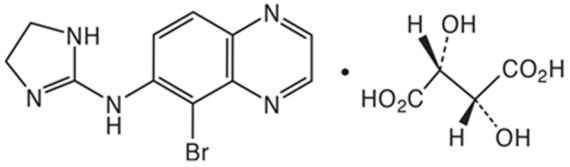


図 2.6.1-2 ブリモニジン酒石酸塩の化学構造式

2.6.1.2 薬理作用

本剤は、緑内障及び高眼圧症の治療薬として広く使用されているリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩の配合点眼剤である。

リパスジルは ROCK を選択的に阻害することで、線維柱帯-シュレム管を介した房水流出を促進し眼圧下降作用を示すと考えられている。一方、ブリモニジンは α_2 アドレナリン受容体を選択的に作動させることで、毛様体上皮での房水産生を抑制し、更に、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進し、眼圧下降作用を示すと考えられている。

リパスジル塩酸塩水和物とブリモニジン酒石酸塩は共に眼圧下降作用を示すが、その作用機序は異なっており、それぞれを配合することで患者の利便性を高め、治療のアドヒアランスを向上させることが期待される。更に、本剤は他の眼圧下降薬が効果不十分な緑内障及び高眼圧症患者に対する治療のための新たな選択肢として期待される。

2.6.1.3 本剤の予定する効能・効果及び用法・用量

本剤の予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1 に示す。

表 2.6.1-1 予定する効能・効果及び用法・用量

【効能・効果】 次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合： 緑内障、高眼圧症 〈効能・効果に関連する注意〉 単剤での治療を優先すること。 急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法等を考慮すること。 【用法・用量】 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

グラアルファ配合点眼液

第２部（モジュール２）

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

興和株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
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試験 5
2.6.2.6 考察及び結論 5
2.6.2.7 図表 6
2.6.2.8 参考文献 6

2.6.2 薬理試験の概要文

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ROCK	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase	Rho キナーゼ
ブリモニジン点眼液	-	ブリモニジン酒石酸塩点眼液
リパスジル点眼液 [a]	-	リパスジル塩酸塩水和物点眼液

-: 該当なし

a: 点眼液の濃度はリパスジルとしての濃度を記載

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液（以下、本剤）は、緑内障及び高眼圧症の治療薬として広く使用されているリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩の配合点眼剤である。

リパスジルは ROCK1 及び ROCK2 を選択的に阻害することで、線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出を促進し、眼圧下降作用を示すと考えられている [1)]。一方、ブリモニジンは α_1 アドレナリン受容体よりも α_2 アドレナリン受容体を選択的に作動させることで、毛様体上皮での房水産生を抑制し、更に、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進し、眼圧下降作用を示すと考えられている [2), 3), 4), 5)]。本剤に含まれる両薬剤の眼圧下降作用の機序が異なることから、相加的な眼圧下降作用が期待される。またブリモニジンの視神経障害に対する保護作用が報告されている [6), 7), 8)]ことから、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。

ウサギを用いて本剤を点眼した際の眼圧下降作用をリパスジル点眼液 0.4%とブリモニジン点眼液 0.1%の併用点眼と比較した。本剤点眼後速やかに有意な眼圧下降作用が認められ、本剤の眼圧下降作用は、リパスジル点眼液 0.4%とブリモニジン点眼液 0.1%を併用した際の眼圧下降作用と同程度であると示唆された。

配合剤の安全性薬理試験は、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（平成 22 年 2 月 19 日、薬食審査発 0219 第 4 号）」で「遺伝毒性、安全性薬理、がん原性について、個々の成分を用いた試験が現在の標準的な試験方法で実施されている場合には、臨床試験の実施や製造販売承認のための配合剤を用いた試験の実施は必要ない」とされている。また本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩の薬理作用は既に明らかになっており、両薬剤を配合した本剤の使用に安全性上の懸念事項はないと判断したため、安全性薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

<u>単回点眼によるウサギ眼圧下降作用の検討</u>

［資料 4.2.1.1-1］

本剤を 10 例の雄性白色ウサギの片眼に 50 μL 単回点眼投与（本剤点眼群）又はリパスジル点眼液 0.4%とブリモニジン点眼液 0.1%をそれぞれ 50 μL 単回点眼投与し（併用点眼群）、点眼 6 時間後までの眼圧変化を測定した。また、非点眼時の眼圧推移の測定を上記同様のタイムスケジュールにて実施し（非点眼群）、計 3 群でのクロスオーバー試験とした。

本剤点眼群及び併用点眼群のいずれも、点眼 1 時間後をピークとした眼圧下降作用が認められ、その眼圧下降は点眼 0.5、1、2、3 時間後の時点で非点眼群と比較して有意であった。また、本剤点眼群と併用点眼群の眼圧推移の比較では、いずれの時点も両群間で有意な差は認められなかった（図 2.6.2-1）。

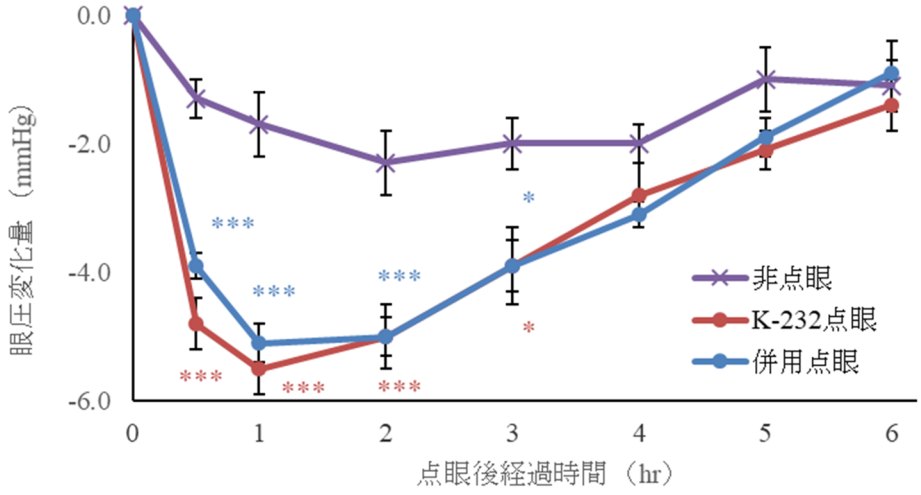


図 2.6.2-1 ウサギにおける眼圧下降作用の推移

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液
Mean ± S.E., N = 10.
*p < 0.05、***p < 0.001 vs. 非点眼（Tukey's multiple comparison test）

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.6.2.6 考察及び結論

本剤を点眼した際のウサギ眼圧下降作用を、リパスジル点眼液 0.4%とブリモニジン点眼液 0.1%の併用点眼と比較したところ、本剤点眼群及び併用点眼群のいずれも、点眼 1 時間後をピークとした眼圧下降作用を示した。また、本剤点眼群と併用点眼群の眼圧推移の比較では、いずれの時点でも両群間で有意な差は認められなかった。本剤の眼圧下降作用は、リパスジル点眼液 0.4%とブリモニジン点眼液 0.1%を併用した際の眼圧下降作用と同程度であると示唆された。

以上、本剤は各単剤を併用した場合と同程度の眼圧下降作用を示すと考えられ、患者の利便性を高め、治療アドヒアランスを向上させることが期待される。よって、本剤は緑内障・高眼圧症の治療に有用であると判断した。

2.6.2.7 図表

図表は本文中の該当箇所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1) 興和株式会社. グラナテック点眼液 0.4% 申請資料概要: 非臨床試験 薬理試験(2014 年 9 月 26 日承認, 2.6.2.1-8).
2) Burke J, Kharlamb A, Shan T, et al. Adrenergic and imidazoline receptor-mediated responses to UK-14,304-18 (brimonidine) in rabbits and monkeys. Ann NY Acad Sci. 1995;763:78-95.
3) Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. Surv Ophthalmol. 1996;41 Suppl 1:S9-18.
4) Burke JA, Potter DE. Ocular effects of a relatively selective alpha 2 agonist (UK-14, 304-18) in cats, rabbits and monkeys. Curr Eye Res. 1986;5:665-76.
5) Toris CB, Gleason ML, Camras CB, et al. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. Arch Ophthalmol. Arch Ophthalmol. 1995;113:1514-7.
6) Kitaoka Y, Kojima K, Munemasa Y, et al. Axonal protection by brimonidine with modulation of p62 expression in TNF-induced optic nerve degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253:1291-6.
7) Semba K, Namekata K, Kimura A, et al. Brimonidine prevents neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma. Cell Death Dis. 2014;5:e1341.
8) Yoles E, Wheeler LA, Schwartz M. Alpha2-adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:65-73.

グラアルファ配合点眼液

第 2 部（モジュール 2）

2.6
非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3
薬理試験概要表

興和株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表.....4
2.6.3.1 薬理.....4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験.....5
2.6.3.3 副次的薬理試験.....5
2.6.3.4 安全性薬理試験.....5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験.....5

2.6.3 薬理試験概要表

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ブリモニジン点眼液	-	ブリモニジン酒石酸塩点眼液
リパスジル点眼液 [a]	-	リパスジル塩酸塩水和物点眼液

-: 該当なし

a: 点眼液の濃度はリパスジルとしての濃度を記載

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理

一覧表

被験物質:リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
効力を裏付ける試験 眼圧下降作用 K-232 点眼液の薬効評価	ウサギ（無麻酔）	点眼	興和株式会社	H20[redacted]/6601	4.2.1.1-1
副次的薬理試験 該当なし					
安全性薬理試験 該当なし					
薬力学的薬物相互作用試験 該当なし					

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質:リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩

試験の種類	試験系	薬物、用法、投与経路	試験成績	CTD 記載箇所
正常眼圧白色ウサギにおける単回点眼による眼圧下降作用の検討	ウサギ（無麻酔）	・K-232 50 μL 単回点眼 ・リパスジル点眼液 0.4%とブリモニジン点眼液 0.1%の併用点眼（50 μL 単回点眼）	・K-232 は、点眼 30 分後から 3 時間後まで有意な眼圧下降作用を示し、いずれの時点でも併用点眼群との間に有意な差は認められなかった。	4.2.1.1-1

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。