

正常眼圧緑内障を対象とした 0.0015% タフルプロストの 眼圧下降効果に関するプラセボを対照とした 多施設共同無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験

桑山 泰明¹⁾, 米虫 節夫²⁾; タフルプロスト共同試験グループ

¹⁾大阪厚生年金病院眼科, ²⁾近畿大学農学部環境管理学科

要 約

目的: 正常眼圧緑内障における 0.0015% タフルプロスト点眼液 (開発コード: DE-085) の有効性及び安全性を検討する。

対象と方法: 正常眼圧緑内障患者 94 例を対象に, プラセボ点眼液を対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

結果: 治療期 4 週あるいは中止時の眼圧は治療期 0 週に比べて, タフルプロスト群で 4.0 ± 1.7 mmHg (平均値 \pm 標準偏差), プラセボ群で 1.4 ± 1.8 mmHg 下降し, t 検定で群間に有意差が認められた ($p < 0.001$)。治療期 2 週の眼圧変化値, 治療期 2 週および 4 週あるいは

中止時の眼圧下降率においても, 同様にプラセボ群に対して有意差がみられた。副作用発現率は, タフルプロスト群で 51.0%, プラセボ群で 8.9% であった。

結論: タフルプロスト点眼液は, 正常眼圧緑内障に対して臨床的に有用な可能性のある薬剤である。(日眼会誌 114: 436—443, 2010)

キーワード: 正常眼圧緑内障, タフルプロスト, DE-085, プロスタグランジン誘導体, 臨床試験

Intraocular Pressure Lowering Effect of 0.0015% Tafluprost as Compared to Placebo in Patients with Normal Tension Glaucoma: Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study

Yasuaki Kuwayama¹⁾ and Sadao Komemushi²⁾; Tafluprost Multi-center Study Group

¹⁾Department of Ophthalmology, Osaka Koseinenkin Hospital

²⁾School of Agriculture, Kinki University

Abstract

Purpose: To compare the efficacy and safety of 0.0015% tafluprost ophthalmic solution (Tafluprost) with Placebo ophthalmic solution (Placebo) in normal tension glaucoma (NTG).

Setting: Total of 94 patients enrolled in a randomized, double-blind, parallel-group and multicenter study.

Method: Patients with NTG were randomly assigned to either Tafluprost or Placebo. Both ophthalmic solutions were instilled once a day in the morning for 4 weeks.

Results: Mean intraocular pressure (IOP) changes from baseline were -4.0 ± 1.7 mmHg in Tafluprost administered patients and -1.4 ± 1.8 mmHg in Placebo administered patients at 4 weeks, with a statistical-

ly significant difference ($p < 0.001$). IOP change at 4 weeks, % IOP reduction at 2 and 4 weeks were also significantly greater in Tafluprost than in Placebo. A total of 51.0% in Tafluprost treated group and 8.9% in Placebo treated group reported adverse drug reactions.

Conclusion: These results indicate that Tafluprost is clinically useful in the treatment of NTG. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114: 436—443, 2010)

Key words: Normal tension glaucoma (NTG), Tafluprost, DE-085, Prostaglandin analogue, Clinical study

別刷請求先: 553-0003 大阪市福島区福島 4-2-78 大阪厚生年金病院眼科 桑山 泰明 E-mail: yk@k-eye.com
(平成 21 年 4 月 13 日受付, 平成 21 年 11 月 13 日改訂受理)

Reprint requests to: Yasuaki Kuwayama, M.D. Department of Ophthalmology, Osaka Koseinenkin Hospital, 4-2-78 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553-0003, Japan

(Received April 13, 2009 and accepted in revised form November 13, 2009)

Ⅰ 緒 言

2000 年から 2001 年に日本緑内障学会により実施された日本緑内障学会多治見緑内障疫学調査(多治見スタディ)¹⁾によると、我が国で最も多い緑内障病型は正常眼圧緑内障であり、緑内障全体の約 7 割、あるいは原発開放隅角緑内障(広義)の約 9 割に相当することが明らかとなった。また、海外の疫学調査結果でも、例えば米国の The Los Angeles Latino Eye Study²⁾では開放隅角緑内障の 82%、中国の The Liwan Eye Study³⁾では未治療の開放隅角緑内障の 85% と近年の報告ほど正常眼圧緑内障の割合が高くなっている。緑内障が緑内障性視神経症と定義される由縁である。一方、治療においては、正常眼圧緑内障においても眼圧下降治療が有効であることが報告されており⁴⁾、日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン⁵⁾においても、正常眼圧緑内障への眼圧下降治療がエビデンスに基づいた唯一確実な治療法として推奨されている。

タフルプロストは、図 1 の構造式をもつプロスタグランジン(PG)系眼圧下降薬である⁶⁾。活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体を用いて *in vitro* における各種プロスタノイド受容体に対する結合活性を検討した結果、タフルプロストは、プロスタノイド FP 受容体に高い親和性を有することが確認されている⁷⁾。また、正常眼圧サルを対象とした点眼試験で、眼圧下降作用を有することが確認されている⁷⁾。タフルプロスト点眼液(開発コード: DE-085, 参天製薬, 大阪)は、室温で安定な薬剤であり、原発開放隅角緑内障および高眼圧症を対象とした第Ⅲ相多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験⁸⁾において、ラタノプロストを対照に眼圧下降作用と安全性の非劣性が確認されている。

緑内障治療薬の新薬開発における臨床試験の段階で、これまで正常眼圧緑内障のみを対象とした臨床試験が実施された報告はない。今回、タフルプロスト点眼液の臨床試験において、正常眼圧緑内障のみを対象として、プラセボ点眼液を対照薬とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施したのでその結果を報告する。本試験はヘルシンキ宣言に基づく原則に従い、薬事法第 14 条第 3 項および第 80 条の 2 ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」を遵守し実施された。

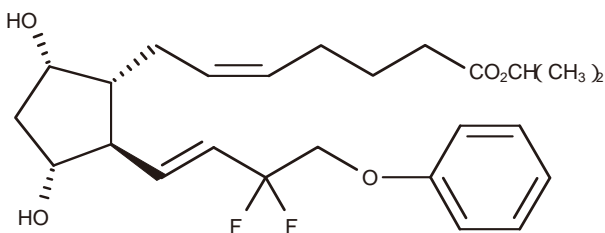


図 1 タフルプロストの構造式.

Ⅱ 対象と方法

1. 実施医療機関および試験責任医師

本試験は、全国 31 医療機関(タフルプロスト共同試験グループ, 表 1)において、各々の試験責任医師のもと実施された。試験実施に先立ち、各医療機関の臨床試験審査委員会において試験の倫理的および科学的妥当性が審査され、承認を得た。

2. 対 象

対象は、両眼性の正常眼圧緑内障患者であり、選択基準は年齢 20 歳以上の性別を問わない外来患者で、観察期終了時(治療期 0 週)の眼圧が両眼とも 16 mmHg 以上かつ 22 mmHg 未満の症例とした(表 2)。除外基準は表 2 に示した。試験開始前に、すべての被験者に対して試験の内容および予想される副作用などを十分に説明し、理解を得たうえで、文書による同意を取得した。

表 1 タフルプロスト共同試験グループ 試験実施医療機関一覧(順不同)

| 医療機関名 | 試験責任医師名* |
|-------------------|--------------------------|
| 北海道大学病院眼科 | 陳 進輝 |
| かつしま眼科 | 勝島晴美 |
| 秋田大学医学部附属病院眼科 | 吉富健志 |
| 新潟大学医歯学総合病院眼科 | 白柏基宏, 福地健郎 |
| 自治医科大学附属病院眼科 | 原 岳, 水流忠彦 |
| 日本大学医学部附属板橋病院眼科 | 山崎芳夫 |
| 東京大学医学部附属病院眼科 | 富田剛司 |
| 慶應義塾大学病院眼科 | 真島行彦, 木村 至 |
| 東京医科大学八王子医療センター眼科 | 白土城照, 若林美宏 |
| 東京厚生年金病院眼科 | 藤野雄次郎 |
| 東京警察病院眼科 | 安田典子 |
| 上野眼科医院 | 木村泰朗 |
| 中込眼科 | 中込 豊 |
| 吉川眼科クリニック | 吉川啓司 |
| 北里大学病院眼科 | 庄司信行 |
| 山梨大学医学部附属病院眼科 | 柏木賢治 |
| 金沢大学医学部附属病院眼科 | 杉山和久 |
| 岐阜大学医学部附属病院眼科 | 山本哲也 |
| 多治見市民病院眼科 | 岩瀬愛子 |
| 小牧市民病院眼科 | 富田直樹 |
| 三重大学医学部附属病院眼科 | 伊藤邦生 |
| 京都府立医科大学附属病院眼科 | 森 和彦 |
| 大阪大学医学部附属病院眼科 | 大鳥安正 |
| イワサキ眼科医院 | 岩崎直樹 |
| 杉浦眼科 | 杉浦寅男 |
| 神戸大学医学部附属病院眼科 | 中村 誠 |
| 広島大学病院眼科 | 三嶋 弘 |
| 木村眼科内科病院眼科 | 木村 亘 |
| 香川大学医学部附属病院眼科 | 馬場哲也 |
| 九州大学病院眼科 | 藤澤公彦, 吉田茂生 廣石悟朗, 池田康博 |
| 熊本大学医学部附属病院眼科 | 有村和枝, 古賀貴久 |

* : 試験期間中の試験責任医師をすべて記載した。

表 2 選択基準および除外基準

| |
|---|
| 1) 選択基準 |
| (1) 20 歳以上である |
| (2) 性別は問わない |
| (3) 入院・外来の別：外来 |
| (4) 治療期 0 週の眼圧が両眼とも 16 mmHg 以上であり、22 mmHg 未満である |
| (5) 両眼に緑内障性視野異常が認められる |
| 2) 除外基準 |
| (1) 同意取得前 3 か月以内に内眼手術(緑内障に対するレーザー治療を含む)の既往を有する |
| (2) 角膜屈折矯正手術の既往を有する |
| (3) 虹彩炎の既往を有する |
| (4) 試験期間中に使用する予定の薬剤および本剤の類薬に対し、薬物アレルギーの既往を有する |
| (5) 心、肝、腎、血液疾患、その他の中等度以上の合併症をもち、薬効評価上不適当と考えられる |
| (6) コンタクトレンズの装用が必要である |
| (7) 血液検査・尿検査で臨床的に問題がある |
| (8) 試験責任医師・分担医師が本試験の対象として不適格と判断する |

3. 試験方法

1) 試験薬剤

被験薬であるタフルプロスト点眼液は、1 ml 中にタフルプロストを 0.015 mg 含有する無色澄明の水溶性点眼液であり、対照薬はタフルプロストを含有しないタフルプロスト点眼液の基剤で無色澄明の水溶性点眼液である。試験薬は、参天製薬にて被験薬および対照薬を同一の容器に充填されたものを使用した。試験薬の包装は試験薬 3 本を 1 症例分として小箱に収め、被験薬および対照薬各 3 症例ずつ計 6 症例分の小箱を 1 つの外箱に収め 1 組とした。医療機関への交付は組単位とした。試験薬の識別不能性は試験薬割付責任者(米虫節夫)が確認した。試験薬の割り付けは、試験薬割付責任者が置換ブロック法による無作為化により行った。このキーコードは、開鍵時まで試験薬割付責任者が保管した。

2) 試験デザイン・投与方法

本試験は、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施した。

被験者から文書による同意取得後、観察期を設け、抗緑内障薬の投与を受けていた被験者については、その薬剤の投与を中止し washout した。観察期(前治療薬 washout 期間)は、交感神経 α 遮断薬、 β 遮断薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬、プロスタグランジン系点眼薬では 4 週間以上、炭酸脱水酵素阻害薬、交感神経作動薬、副交感神経作動薬では 2 週間以上に設定した。

観察期終了後、登録センターへ症例登録し、治療期に移行した。被験者は 0.0015% タフルプロスト点眼液投与群(タフルプロスト群)とプラセボ点眼液投与群(プラセボ群)のいずれかに無作為に割り付けられ、両群とも 1 日 1 回、1 回 1 滴の点眼を朝 10 時(±1 時間)に 4 週間行った。治療期には、2 週および 4 週に以下の検査、観

表 3 検査・観察項目

| | 観察期 | | 治療期 | |
|------------|--------|-----|-----|-----|
| | 観察期開始時 | 0 週 | 2 週 | 4 週 |
| 被験者背景 | ● | | | |
| 点眼遵守状況 | | | ● | ● |
| 自覚症状 | ● | ● | ● | ● |
| 眼圧測定 | ● | ● | ● | ● |
| 眼科検査 | ● | | ● | ● |
| 血圧・脈拍数測定 | ● | | | ● |
| 臨床(血液・尿)検査 | ● | | | ● |
| 有害事象 | | ● | ● | ● |

察を行った(表 3)。

4. 観察項目

1) 被験者背景

性別、生年月日、合併症(眼、眼以外)、既往歴などの被験者背景は、試験薬投与開始前に調査し記録した。

2) 自覚症状・点眼遵守状況

そう痒感、刺激感、流涙、羞明感、異物感、眼痛などの自覚症状や点眼遵守状況については、試験期間中の来院時に問診し、その程度を記録した。

3) 眼圧測定

治療期 0 週、治療期 2 週および 4 週の眼圧を午前 9～11 時の間の点眼前に測定し記録した。

測定には Goldmann 圧平眼圧計を用いた。

4) 眼科検査

眼科検査として視力検査、隅角検査、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、視野検査を実施した。角膜、前房、水晶体、結膜、眼瞼などの他覚所見は、試験期間中の来院時に細隙灯顕微鏡などを用いて観察し、その所見を「-」～「3+」の 4 段階に程度分類し記録した。例えば、球結膜の充血については、「-：球結膜の血管が容易に観察できる。毛様充血もみられない」、「1+：球結膜に限局した発赤がみられる」、「2+：球結膜に鮮赤色がみられる」、「3+：球結膜に明らかな充血がみられる」の基準に従い判定した。

5) 血圧・脈拍数、臨床検査

血圧・脈拍数、血液学的検査、血液生化学検査および尿検査は、試験開始時および試験終了時に実施した。

6) 有害事象

試験期間中に観察された自覚症状の発現・悪化、および試験責任医師・分担医師が医学的に有害と判断した他覚所見の発現・悪化を有害事象とし、すべて収集し記録した。

5. 評価項目

1) 有効性の評価

有効性評価眼は、治療期 0 週の眼圧の高い方の眼(左右が同値の場合は右眼)とした。

主要評価項目は、治療期 4 週あるいは中止時(治療期

4 週)における治療期 0 週からの眼圧変化値とした。また、副次的評価項目は、治療期 2 週の治療期 0 週からの眼圧変化値、および治療期 2 週・4 週の治療期 0 週からの眼圧変化率とした。

2) 安全性の評価

副作用および眼科検査結果、血圧・脈拍数、臨床検査値をもとに安全性を評価した。

6. 解析方法

1) 解析対象集団

本試験の統計解析には下記の 3 つのデータセットを用いた。

① 最大の解析対象集団：Full analysis set (FAS)

無作為化された被験者のうち、治療期の眼圧が測定されたすべての症例。

② 試験実施計画書に適合した対象集団：Per protocol set (PPS)

選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者であり、治療期間を通じて点眼状況が 75% 以上で、治療期終了時の眼圧が測定されたすべての症例。

③ 安全性評価のための対象集団：Safety analysis set (SaAS)

試験薬を 1 回でも点眼した症例。

有効性は FAS および PPS を用い、安全性は SaAS を用いて解析を行った。

2) データの取り扱い

検査前日の点眼を適切に実施していない場合は、当該検査日の眼圧データを FAS および PPS から除外した。

3) 解析方法

主要評価項目である治療期 4 週の眼圧変化値の群間比較は、t 検定を用いた。副次的評価項目の治療期 2 週の眼圧変化値、治療期 2 週および 4 週の眼圧変化率の群間比較にも、t 検定を用いた。タフルプロスト群およびプラセボ群の副作用・臨床検査値異常変動の発現率の群間比較には、Fisher の直接確率法を用いた。眼科検査、血圧・脈拍数、臨床検査値の変動は、タフルプロスト群とプラセボ群それぞれの群内で、対応のある t 検定または Wilcoxon 1 標本検定を用いて比較した。有意水準は、両側 5% とし、背景因子の有意水準は両側 15% とした。解析ソフトは Statistical Analysis System (SAS) version 8.02 (SAS インスティテュートジャパン社)を用いた。

7. 被験者の構成

被験者の構成を図 2 に示す。本試験には、109 例が参加し、観察期中および症例登録時までに「選択基準を満たさない」、「除外基準に抵触する」、「有害事象(アレルギー性結膜炎)の発現」および「試験中止の申出」などの理由で 14 例が中止した。登録症例は 95 例で、このうち 94 例が治療期に移行した。1 例は登録されたが投与前に試験中止の申出により中止した。内訳は、タフルプロスト群 49 例、プラセボ群 45 例であった。うち 3 例(タフ

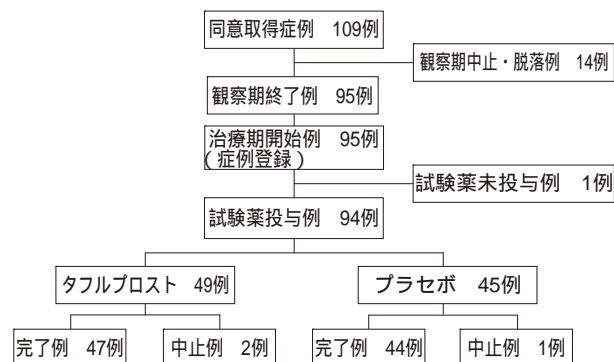


図 2 被験者の構成。

ルプロスト群 2 例、プラセボ群 1 例)が試験を中止した。3 例のうち 1 例は試験の継続が不可能な有害事象の発現、1 例は有害事象の発現による被験者による自発的な点眼中止、1 例は除外基準に抵触することの判明のため試験を中止した。このため、投与完了例はタフルプロスト群 47 例、プラセボ群 44 例の計 91 例であった。

Ⅲ 結 果

1. 被験者背景

FAS の対象は 90 例であり、タフルプロスト群は 48 例、プラセボ群は 42 例であった。FAS における被験者背景を表 4 に示す。年齢、診断名、入院・外来、合併症の有無、緑内障前治療薬、治療期 0 週時眼圧に関して、両群間に偏りはみられなかった。性別について両群間に偏りがみられた ($p < 0.15$)。

2. 有効性

FAS における両群の眼圧値の推移を表 5 に、眼圧変化値および眼圧変化率の推移を表 6 に、眼圧変化値のグラフを図 3 に示した。治療期 0 週と比較すると眼圧変化値および眼圧変化率はともに治療期 2 週および 4 週において両群とも有意に下降していた ($p < 0.001 \sim p = 0.005$)。主要評価項目である治療期 4 週における治療期 0 週からの眼圧変化値は、タフルプロスト群で -4.0 ± 1.7 mmHg (平均値 \pm 標準偏差)、プラセボ群で -1.4 ± 1.8 mmHg であり、タフルプロスト群の眼圧変化値はプラセボ群に比べ統計学的に有意に大きかった ($p < 0.001$)。

副次的評価項目である治療期 2 週の治療期 0 週からの眼圧変化値は、タフルプロスト群で -3.4 ± 1.6 mmHg、プラセボ群で -0.9 ± 1.9 mmHg であり、両群間に統計学的有意差がみられた ($p < 0.001$)。他の副次的評価項目である眼圧変化率においても、タフルプロスト群の治療期 2 週および 4 週の治療期 0 週からの眼圧変化率は、プラセボ群に比べ統計学的に有意に大きかった (いずれも $p < 0.001$)。

試験薬投与前の被験者背景のうち性別に関してタフルプロスト群とプラセボ群の間に偏りがみられたので、各群を性別によって細分化し、眼圧変化値を比較したが、

表 4 被験者背景

| 項目 | 分類 | タフルプロスト | プラセボ | p 値 | 検定 |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|-----|
| 症例数 | | 48 | 42 | | |
| 性別 | 男 | 17(35.4) | 25(59.5) | 0.034 | (a) |
| | 女 | 31(64.6) | 17(40.5) | | |
| 年齢(歳) | 20~29 | 0 (0) | 0 (0) | 0.544 | (b) |
| | 30~39 | 4 (8.3) | 0 (0) | | |
| | 40~49 | 7(14.6) | 7(16.7) | | |
| | 50~59 | 9(18.8) | 15(35.7) | | |
| | 60~69 | 16(33.3) | 14(33.3) | | |
| | 70~79 | 12(25.0) | 5(11.9) | | |
| | 80~ | 0 (0) | 1 (2.4) | | |
| | ~64(非高齢者) | 29(60.4) | 28(66.7) | | |
| 65~(高齢者) | 19(39.6) | 14(33.3) | | | |
| | 最小~最大 | 30~77 | 40~82 | 0.935 | (c) |
| | 平均値±標準偏差 | 59.5±12.5 | 59.3±10.0 | | |
| 診断名 | 正常眼圧緑内障 | 48 (100) | 42 (100) | | |
| 外来・入院 | 外来 | 48 (100) | 42 (100) | | |
| | 入院 | 0 (0) | 0 (0) | | |
| 眼の合併症 | なし | 25(52.1) | 22(52.4) | 1.000 | (a) |
| | あり | 23(47.9) | 20(47.6) | | |
| 眼以外の合併症 | なし | 16(33.3) | 15(35.7) | 0.828 | (a) |
| | あり | 32(66.7) | 27(64.3) | | |
| 緑内障前治療薬 | なし | 24(50.0) | 24(57.1) | 0.531 | (a) |
| | あり | 24(50.0) | 18(42.9) | | |
| 治療期 0 週時眼圧 (評価眼)(mmHg) | 最小~最大 | 16~21 | 16~21 | 0.912 | (c) |
| | 平均値±標準偏差 | 17.7±1.3 | 17.8±1.5 | | |

(a) : Fisher の直接確率法, (b) : Wilcoxon の 2 標本検定, (c) : t 検定. () : %

表 5 眼圧値の推移

| | タフルプロスト | プラセボ |
|---------|--------------|--------------|
| 治療期 0 週 | 17.7±1.3(48) | 17.8±1.5(42) |
| 治療期 2 週 | 14.3±2.0(47) | 16.9±2.4(42) |
| 治療期 4 週 | 13.8±2.1(48) | 16.4±2.2(42) |

平均値±標準偏差(例数), 単位: mmHg.

両群間に偏りはみられなかった。

また, PPS においても同様に解析を行ったが, PPS における結果は FAS の結果と同様であった。

治療期 4 週の眼圧下降率が, 20% 以上あるいは 30% 以上を達成した症例の割合を図 4 に示した。30% 以上の眼圧下降を達成した症例は, タフルプロスト群で 25.0% にみられ, プラセボ群でみられなかった。また, 20% 以上の眼圧下降を達成した症例はタフルプロスト群で 62.5%, プラセボ群で 14.3% であった。いずれもタフルプロスト群とプラセボ群の間に有意差がみられた(いずれも $p < 0.001$, Fisher の直接確率法)。

3. 安全性

1) 有害事象

SaAS の対象は 94 例であり, タフルプロスト群 49 例, プラセボ群 45 例であった。

治療期に発現した有害事象発現率を表 7 に示す。有害事象は, タフルプロスト群の 55.1%, プラセボ群の 26.7% にみられ, そのうち, 試験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された副作用は, タフルプロスト群の 51.0%, プラセボ群の 8.9% であった。両群間の有害事象および副作用発現率に有意差がみられた($p = 0.007$ および $p < 0.001$, Fisher の直接確率法)。

副作用の一覧を表 8 に示す。すべての副作用名は, 医薬品規制用語集(MedDRA/J V 8.1)に準じて分類した。タフルプロスト群の主な副作用は, 結膜充血・眼充血(26.5% および 10.2%, 計 36.7%), 眼そう痒症(12.2%), 眼刺激(8.2%)であった。プラセボ群の主な副作用は, 眼そう痒症(4.4%), 眼刺激(4.4%), 眼の異物感(4.4%)であった。副作用の程度は, 両群ともすべて軽度であった。また, 副作用により試験を中止した症例は, タフルプロスト群の 1 例(2.0%)であり, 眼充血および眼瞼炎の発現により中止した。治療薬として副腎皮質ステロイド薬が投与され, 中止後約 2 か月に回復が確認された。

眼以外の副作用は, タフルプロスト群に接触性皮炎, 頭痛, 鼻咽頭炎が各 1 例(各 2.0%)みられた。

2) 眼科検査

表 6 眼圧変化値および眼圧変化率の推移

| | 眼圧変化値(mmHg) | | 眼圧変化率(%) | |
|---------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | タフルプロスト | プラセボ | タフルプロスト | プラセボ |
| 治療期 2 週 | -3.4±1.6(47) p<0.001 | -0.9±1.9(42) p=0.004 | -19.2±9.2(47) p<0.001 | -5.1±11.1(42) p=0.005 |
| 治療期 4 週 | -4.0±1.7(48) p<0.001 | -1.4±1.8(42) p<0.001 | -22.4±9.9(48) p<0.001 | -7.6±10.2(42) p<0.001 |

平均値±標準偏差(例数). 検定: 対応のある t 検定(0 週との比較).

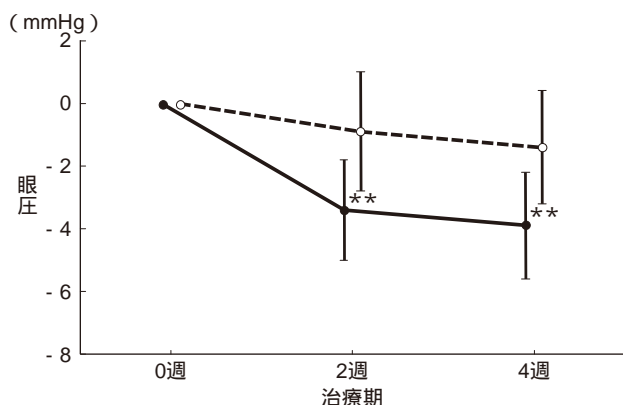


図 3 眼圧変化値の推移.

タフルプロスト: —, プラセボ:
平均値±標準偏差, **: p<0.001, 検定: t 検定(プラセボ群との比較).

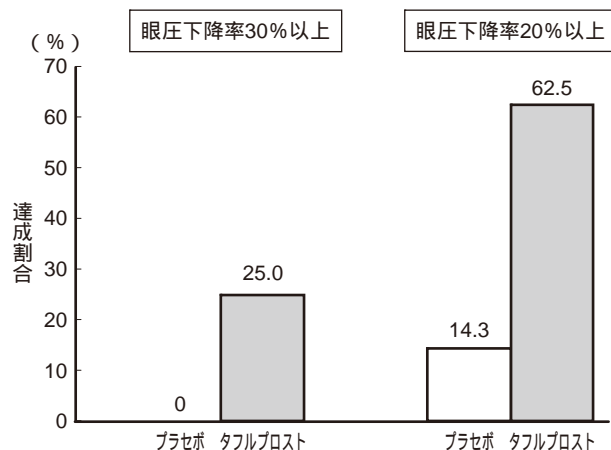


図 4 治療期 4 週における眼圧 20% 下降達成率および 30% 下降達成率.

眼科検査のうち, 細隙灯顕微鏡検査所見の球結膜充血および瞼結膜充血において, タフルプロスト群で治療期 0 週と比べ有意な変動がみられた. 他の所見に問題となる変動はみられなかった.

球結膜充血スコアの変動を図 5 に示す. 両群とも来院時のスコアは「-」~「1+」の間で推移し, 「2+」以上を示した症例はみられなかった.

3) 臨床検査

タフルプロスト群では, 白血球数, 総蛋白, 総コレス

表 7 治療期にみられた有害事象発現例数および発現率

| | タフルプロスト | プラセボ |
|-------------|----------|----------|
| SaAS 例数 | 49 | 45 |
| 有害事象発現例数(%) | 27(55.1) | 12(26.7) |
| 副作用発現例数(%) | 25(51.0) | 4(8.9) |

SaAS: 安全性評価のための対象集団(Safety analysis set).

表 8 副作用一覧

| | タフルプロスト | プラセボ | |
|------------|----------|----------|--------|
| SaAS 例数 | 49 | 45 | |
| 副作用発現例数(%) | 25(51.0) | 4(8.9) | |
| 眼 | 眼充血* | 5(10.2) | |
| | 結膜充血* | 13(26.5) | |
| | 眼そう痒症 | 6(12.2) | 2(4.4) |
| | 眼の異常感 | | 1(2.2) |
| | 眼の異物感 | 1(2.0) | 2(4.4) |
| | 眼刺激 | 4(8.2) | 2(4.4) |
| | 眼脂 | 1(2.0) | |
| | 眼精疲労 | 1(2.0) | |
| | 眼痛 | 1(2.0) | 1(2.2) |
| | 眼瞼そう痒症 | 1(2.0) | |
| | 眼瞼炎 | 1(2.0) | |
| | 眼瞼紅斑 | 1(2.0) | |
| | 眼瞼浮腫 | 1(2.0) | |
| | 結膜浮腫 | 1(2.0) | |
| 点状角膜炎 | 1(2.0) | | |
| 眼以外 | 霧視 | 1(2.0) | |
| | 流涙増加 | | 1(2.2) |
| | 羞明 | 2(4.1) | |
| 眼以外 | 接触性皮膚炎 | 1(2.0) | |
| | 頭痛 | 1(2.0) | |
| | 鼻咽頭炎 | 1(2.0) | |

*: 眼充血は自覚症状のみ確認された事象, 結膜充血は他覚所見にて確認された事象.

SaAS: 安全性評価のための対象集団(Safety analysis set).

テロールに観察期からの有意な変動がみられたが, 変動幅は小さく臨床的に問題となるものではなかった. プラセボ群では, 白血球数, ヘマトクリット値に観察期からの有意な変動がみられたが, 変動幅は小さく臨床的に問題となるものではなかった.

個々の症例で検討すると臨床検査値異常変動は, タフルプロスト群の 2.0%, プラセボ群の 2.2% の症例にみ

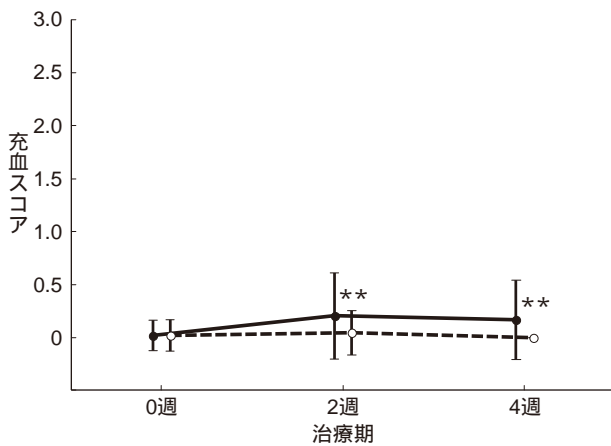


図 5 球結膜充血スコアの推移。

タフルプロスト：—，プラセボ：……。
 平均値 ± 標準偏差，**： $p < 0.01$ ，検定：t 検定(0 週との比較)。

られた。そのうち、試験薬との因果関係が否定できないと判定された臨床検査値異常変動は、タフルプロスト群の 1 例(2.0%)にみられた好酸球上昇であり、他の症状を伴わず、試験終了後に臨床的に問題ない程度まで回復した。

4) 血圧・脈拍数

拡張期血圧および収縮期血圧は、タフルプロスト群において観察期からの有意な変動はみられなかったが、プラセボ群において、観察期からの有意な変動がみられた($p = 0.031$, $p = 0.049$)。しかし、いずれも -4.3 mmHg および -2.1 mmHg と軽微であり、臨床的に問題となるものではなかった。脈拍数には、両群とも観察期からの有意な変動はみられなかった。

IV 考 按

本試験は、0.0015% タフルプロスト点眼液の正常眼圧緑内障患者を対象としたプラセボ点眼液との多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験である。正常眼圧緑内障は我が国で最も多い緑内障病型であり¹⁾、正常眼圧緑内障においてもエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧を下降することである⁵⁾。しかし、これまでの新薬開発の臨床試験はいずれも原発開放隅角緑内障や高眼圧症を対象としたもので、その結果得られた眼圧下降効果をもとに正常眼圧緑内障への眼圧下降効果を推測し、臨床応用しているに過ぎなかった。新薬開発段階において、正常眼圧緑内障のみを対象として、眼圧下降作用を検討した例は過去になく、本試験が初めてである。したがって、正常眼圧緑内障を対象とした臨床試験の情報量は限定的であり、対照薬として十分な情報を有する既存薬がないため、本試験では既存薬と比較するよりプラセボと比較するのが妥当と考えた。

本試験でのタフルプロスト群の眼圧は、治療期 0 週と

比べて治療期 2 週および 4 週では統計学的に有意に低く、4 週における眼圧下降値は 4.0 ± 1.7 mmHg(平均値 ± 標準偏差)であった。この値はプラセボ群に比べても有意な眼圧下降であり、0.0015% タフルプロスト点眼液は、正常眼圧緑内障においても有効に眼圧を下降させることが明らかとなった。

日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン⁵⁾では、目標眼圧を設定して治療することが推奨されており、目標眼圧として無治療時眼圧から 20% 眼圧下降、30% 眼圧下降というような眼圧下降率が例示されている。今回の試験で得られたタフルプロスト群の治療期 4 週における眼圧下降率は、 $22.4 \pm 9.9\%$ (平均値 ± 標準偏差)であり、眼圧 20% 下降達成率および眼圧 30% 下降達成率は、それぞれ 62.5% および 25.0% であった。

タフルプロストと同様のプロスタグランジン関連薬であるラタノプロスト点眼液を用いて、正常眼圧緑内障を対象に眼圧下降作用を検討した報告は多数ある。しかし、すべて盲検試験ではなく、無作為化試験もほとんどない。また、投与前の眼圧(無治療時眼圧)が明確に記載された試験は少ない。正常眼圧緑内障を対象とした唯一の無作為化試験は Tomita ら⁹⁾がラタノプロストまたはチモロールを 3 年間投与し眼圧下降効果などを比較した非盲検試験であるが、ラタノプロストを投与した正常眼圧緑内障患者 31 例 31 眼の眼圧は、無治療時 15.0 ± 1.6 mmHg(平均値 ± 標準偏差)、投与 4 週後 13.0 ± 2.2 mmHg($p < 0.0001$)であった。それ以外の報告は非盲検かつ非無作為化試験であり、それらのうち無治療時眼圧が測定されており、今回の試験と結果が比較できる投与後 4 週(1 か月)の眼圧が記載されている報告は、我々の調べた限り橋本ら¹⁰⁾と椿井ら¹¹⁾の 2 報であった。橋本ら¹⁰⁾は、ラタノプロストまたはチモロール・ゲルを 4 週間投与し眼圧下降効果を比較している。ラタノプロストを投与した正常眼圧緑内障患者 13 例 13 眼の眼圧は、無治療時 15.9 ± 1.9 mmHg(平均値 ± 標準偏差)、投与 4 週後 13.2 ± 2.2 mmHg($p < 0.01$)であった。椿井ら¹¹⁾の報告は、未治療または眼圧下降薬を 4 週間中止後の正常眼圧緑内障患者 35 例 55 眼を対象としたもので、無治療時眼圧 16.3 ± 2.1 mmHg(平均値 ± 標準偏差)、ラタノプロスト投与 1 か月後眼圧 13.9 ± 1.9 mmHg($p < 0.0001$)であった。これらの報告ではラタノプロストの正常眼圧緑内障における眼圧下降値は 2.4~2.7 mmHg である。本試験の眼圧下降値は 4.0 ± 1.7 mmHg(平均値 ± 標準偏差)でありこれらの報告より眼圧下降が大きいが、無治療時眼圧が 15.9~16.3 mmHg に対して本試験では 17.7 mmHg と両者に差があるのでこれらの報告と直接比較することはできない。ただし、椿井らの報告¹¹⁾では無治療時眼圧 16 mmHg 以上の群(39 眼)に細分化して検討している。その群の無治療時眼圧は 17.5 ± 1.1 mmHg(平均値 ± 標準偏差)と本試験と同様のレベル

であり、ラタノプロスト投与 1 か月後眼圧は 14.2 ± 1.8 mmHg ($p < 0.0001$) であったので、眼圧下降値は約 3 mmHg である。

眼圧下降率に関しても橋本ら¹⁰⁾と椿井ら¹¹⁾が報告している。橋本ら¹⁰⁾によると、ラタノプロスト投与群である正常眼圧緑内障患者 13 例 13 眼の投与 4 週後の眼圧下降率は、17.0% であった。椿井ら¹¹⁾によると、正常眼圧緑内障患者 55 眼に対するラタノプロスト投与 1 か月後の眼圧下降率は $14.9 \pm 11.8\%$ であった。さらに無治療時眼圧 16 mmHg 以上の群のラタノプロスト投与 1 か月後の眼圧下降率は $18.8 \pm 9.9\%$ であった。本試験におけるタフルプロスト投与 4 週後の眼圧下降率は $22.4 \pm 9.9\%$ (平均値 \pm 標準偏差) であり、これらの結果を上まわる可能性が示唆される。目標眼圧に 1 剤投与のみで達成できる症例の割合が多いことは、コンプライアンスの側面からも、医療経済学的側面からも、点眼薬選択の重要なポイントになると考えられる。

正常なサルの中で眼圧が 16 mmHg 以下のサル 9 例 9 眼を対象としてラタノプロスト点眼液とタフルプロスト点眼液の眼圧下降効果を比較した検討(未発表データ)によると、ベースライン眼圧はラタノプロスト群 14.1 ± 0.4 mmHg, タフルプロスト群 14.2 ± 0.3 mmHg, 点眼 1 週間後にはラタノプロスト群 12.3 ± 0.5 mmHg, タフルプロスト群 11.9 ± 0.4 mmHg と両群ともベースライン眼圧に比して有意に下降した(両群とも $p < 0.01$)。最大眼圧下降率はラタノプロスト群 $15.5 \pm 1.9\%$, タフルプロスト群 $22.3 \pm 1.8\%$ とタフルプロスト群はラタノプロスト群に比し有意に眼圧下降が大きかった($p < 0.05$)。ヒトでも同様に正常眼圧緑内障患者において、タフルプロスト点眼液がラタノプロスト点眼液と比べより強い眼圧下降作用があるかについては今後の直接的な比較試験が必要である。

安全性については、副作用発現率は、タフルプロスト群では 51.0%, プラセボ群では 8.9% であったが、試験期間を通じて、重篤な有害事象はなかった。ほとんどが眼局所の副作用であり、タフルプロスト群では、結膜充血・眼充血(合計 36.7%), 眼そう痒症(12.2%), 眼刺激(8.2%)などがみられ、プラセボ群では、眼そう痒症(4.4%), 眼刺激(4.4%), 眼の異物感(4.4%)などがみられた。眼科検査所見でも、タフルプロスト群において、球結膜充血スコアおよび瞼結膜充血スコアに治療期 0 週と比べ有意な変動がみられたが、いずれも「-」~「3+」の 4 段階のスコアのうち「-」から「1+」以下の変動であり、タフルプロスト点眼液の認容性が確認された。その他の眼科検査所見、臨床検査値、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数については、両群とも、臨床的に問題となる変化はみられなかった。これらのことから、タフルプロスト点眼液は結膜充血・眼充血、眼そう痒症および眼刺激がやや高頻度に見られるものの認容可能な程

度であり、特徴的な全身性の副作用もみられないことから安全な薬剤と考えられる。

以上により、タフルプロスト点眼液は、正常眼圧緑内障患者において、有意に眼圧を下降させる臨床的に有用な可能性のある薬剤である。

文 献

- 1) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al: The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese, The Tajimi Study. *Ophthalmology* 111: 1641—1648, 2004.
- 2) Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR, et al: Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 111: 1439—1448, 2004.
- 3) He M, Foster PJ, Ge J, Huang W, Zheng Y, Friedman DS, et al: Prevalence and clinical characteristics of glaucoma in adult Chinese: a population-based study in Liwan District, Guangzhou. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 2782—2788, 2006.
- 4) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group: The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126: 498—505, 1998.
- 5) 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* 110: 777—814, 2006.
- 6) 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* 26: 1691—1695, 2003.
- 7) Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, Kageyama M, Matsugi T, Matsumura Y, et al: Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp Eye Res* 78: 767—776, 2004.
- 8) 桑山泰明, 米虫節夫: 0.0015% DE-085(タフルプロスト)の原発開放隅角緑内障または高眼圧症を対象とした 0.005% ラタノプロストとの第Ⅲ相検証的試験. *あたらしい眼科* 25: 1595—1602, 2008.
- 9) Tomita G, Araie M, Kitazawa Y, Tsukahara S: A three-year prospective, randomized and open comparison between latanoprost and timolol in Japanese normal-tension glaucoma patients. *Eye* 18: 984—989, 2004.
- 10) 橋本尚子, 原 岳, 高橋康子, 久保田俊介, 久保田みゆき, 水流忠彦: 正常眼圧緑内障に対するチモロール・ゲルとラタノプロスト点眼液の眼圧下降効果. *臨眼* 57: 288—291, 2003.
- 11) 椿井尚子, 安藤 彰, 福井智恵子, 尾辻 剛, 桑原敦子, 竹内正光, 他: 投与前眼圧 16 mmHg 以上と 15 mmHg 以下の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比較. *あたらしい眼科* 20: 813—815, 2003.