

健常眼に対する UF-021 点眼単回投与の影響

高瀬 正彌¹⁾, 村尾 元成¹⁾, 小谷野 聰¹⁾, 沖田 美智¹⁾, 上野 隆司²⁾¹⁾自衛隊中央病院眼科, ²⁾上野製薬株式会社 上野生物科学研究所

要 約

各種動物において強い眼圧下降作用を有することが報告されている新規代謝型プロスタグランディン関連化合物 UF-021 点眼液の健常人に対する第 I 相試験を 2 段階に分けて実施した。まず健常人 8 名に対し、基剤と UF-021 点眼液 0.03%, 0.06%, 0.09% を点眼投与し、眼圧下降作用、眼局所副作用、全身副作用を観察した。その後、健常人 11 名に対し、UF-021 点眼液 0.06%, 0.12% の 2 用量を点眼投与し、眼圧下降作用および眼局所副作用を検討した。その結果、UF-021 点眼液は健常人に対し用量依存的に眼圧下降作用を発現することが明らかになった。また、当該用量において全身的、眼局的に問題となる副作用の発現はみられなかった。以上、UF-021 点眼液は健常人へ単回投与することにより、問題となる副作用を発現することなく有意な眼圧下降作用を示した。(日眼会誌 96:1261-1267, 1992)

キーワード: UF-021, 緑内障, プロスタグランディン, 眼圧, 第 I 相試験

Ocular Effects of Topical Instillation of UF-021 Ophthalmic Solution in Healthy Volunteers

Masahiro Takase¹⁾, Motonari Murao¹⁾, Satoshi Koyano¹⁾,
Michi Okita¹⁾ and Ryuji Ueno²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Japan Self Defense Force Central Hospital²⁾Ueno Institute for Medical Science, Ueno Fine Chemicals Industry Limited

Abstract

Phase I studies, as divided into two stages, were conducted in healthy volunteers with the ophthalmic solution of UF-021, a novel prostaglandin metabolite-related compound, that was reported to exhibit potent intraocular pressure (IOP)-reducing activity in various species of animals. In the first stage, the vehicle as well as UF-021 ophthalmic solutions at concentration of 0.03%, 0.06% and 0.09% were applied topically to the eyes of 8 healthy volunteers to determine their respective effects through observations on the IOP, and local ocular and systemic side effects. In the second stage, 2 dosages of UF-021 ophthalmic solution, 0.06% and 0.12%, were applied topically to 11 healthy volunteers to investigate the IOP-reducing activities and local ocular side effects. The results revealed that ophthalmic solutions of UF-021 at concentrations ranging from 0.03% to 0.12% reduced IOP in a dose-dependent manner with neither systemic nor local ocular controversial side effects at those dosage levels. In summary, UF-021 ophthalmic solutions, when administered to healthy volunteers through single instillation, reduced IOP significantly without causing any side effects. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96:1261-1267, 1992)

Key words: UF-021, Glaucoma, Prostaglandin, Intraocular pressure, Phase I study

別刷請求先: 〒154 世田谷区池尻 1-2-24 自衛隊中央病院眼科 高瀬 正彌
(平成4年3月9日受付, 平成4年4月10日改訂受理)

Reprint requests to: Masahiro Takase, M.D. Department of Ophthalmology, Japan Self Defense Force Central Hospital, 2-24 Ikejiri 1-chome Setagaya-ku 154, Japan

(Received March 9, 1992 and accepted in revised form April 10, 1992)

I 緒 言

各種緑内障および高眼圧症の治療は、点眼を主にした眼圧下降薬による薬物療法が一つの柱となっている¹⁾。従来より副交感神経作動薬や、交感神経作動薬等が用いられ、近年は交感神経β遮断薬が眼局所投与薬として広く用いられている。しかし、これらの薬物療法はいずれも適応および効能の限界があり、様々な副作用も報告されている²⁾³⁾。さらに長期投与に際しては効果の減弱ないし薬剤耐性が生ずることがあり⁴⁾、慢性疾患である緑内障、高眼圧症の治療薬としては不十分な点も指摘されている。

一方、プロスタグランディンは眼組織で生合成され⁵⁾眼圧調節に関与する生体内物質であることが以前から知られ、緑内障および高眼圧症の治療薬としての臨床応用が期待されていた。しかし、眼圧下降に先立つ一過性の眼圧上昇作用や、結膜の強度の充血、血液房水柵破壊、さらに全身作用などの副作用のため^{6)~9)}、臨床使用には耐えられないものであった。新規代謝型プロスタグランディン関連化合物 UF-021 (レスキュラ®、Rescula®、上野製薬)はプライマリープロスタグランディンが生体内で代謝を受けた代謝型プロスタグランディンの誘導体であり、詳細な動物実験の結果、眼圧上昇を伴うことなく強い眼圧下降作用を選択的に発現した¹⁰⁾。また、点眼時の充血等の眼局所副作用および全身作用がほぼ完全に分離されていることが明らかとなり、緑内障および高眼圧症に対する新しい点眼治療薬としての可能性が示唆された。

今回、UF-021点眼液について健常人を対象とした第I相試験を実施し、単回投与時の安全性および眼圧に対する影響を検討したので報告する。

II 方 法

UF-021は化学名：(+)-isopropyl Z-7 [(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihydroxy-2-(3-oxodecyl)cyclopentyl]hept-5-enoateの化合物であり、プライマリープロスタグランディンが生体内で2段階の酵素反応を受けた代謝型プロスタグランディンの誘導体である。本研究は健常人に対し安全性を確認しつつ、UF-021の低用量から高用量に移行する方法を採用し、ステップ1、ステップ2の2段階に分けて実施した。ステップ1は基剤(0%)とUF-021点眼液0.03%から0.09%までの用量漸増方式による単回点眼投与で昭和63年4月から5月にかけて実施した。またステップ2はステップ

1での安全性を確認した後、UF-021点眼液0.06%および0.12%の単回点眼投与により、昭和63年6月に実施した。

1. ステップ1

1) 対象の選択

被験者は一般募集に応じ自発的に志願した健康成人男子で、点眼投与開始に先立ち、内科的検査(聴診、上腕最高・最低血圧、脈拍数、腋窩体温)、血液学的検査(赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、血色素量、血小板数、全血比重、血沈)、血液生化学的検査(GOT, GPT, ALP, LDH, Na, K, Cl, Ca, 血糖、総コレステロール、総蛋白、総ビリルビン、総脂質、BUN, クレアチニン)、尿検査(糖、蛋白、ケトン体、沈渣)、眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査、角膜内皮細胞検査を実施し被験者の選択を行った。これらの検査は、眼科的検査を国家公務員等共済組合連合会三宿病院で、その他を新赤坂臨床検査センターで実施した。その結果、健常人8名(20~28歳、平均23.8歳)を選択した。なお、研究の実施にあたり、被験者には試験の種類、目的、方法、期間、試験薬の性質、作用、副作用等十分な説明を行い本研究参加への自由意志による承諾を文書で得た。

2) 試験薬

基剤(0%)と前臨床試験の結果より妥当と考えられたUF-021点眼液0.03%、0.06%、0.09%の4種類を用いた。

3) 試験方法

8名の被験者は図1に示す試験デザインに従い、7日間隔で基剤、UF-021点眼液、0.03%、0.06%、0.09%を単回投与した。次用量に移行する前、1週間は観察期間とし、安全性を確認しつつ、漸次高用量に移行した。右または左の1眼を被験眼として0~0.09%のUF-021点眼液を微小ピペットで35μlとり、被験眼に1回投与し、他眼は無処置とした。

検査は試験開始前および試験終了後に行う前・後検査と試験薬投与日に行う点眼時検査を実施した。各検査は表1に示す検査スケジュールで行い、前検査は基剤投与前1週間以内に、後検査はUF-021点眼液0.09%投与後3日以内に実施した。なお点眼時検査は点眼30分前より開始し、点眼24時間まで実施した。

4) 検査項目および検査方法

各検査における検査項目は表1に示すとおりである。

内科的検査として全身症状(頭痛、発汗、めまい、

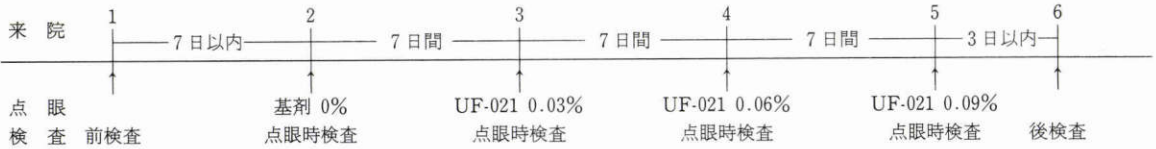


図1 試験デザイン(ステップ1).

表1 検査スケジュール(ステップ1)

検査項目	前検査	点 眼 時 検 査									後検査
		前30分 (8:30)	点眼 (9:00)	30分 (9:30)	1 (10:00)	2 (11:00)	3 (12:00)	5 (14:00)	10 (19:00)	24時間 (9:00)	
背景因子	○										
内科的検査											
血圧・脈拍	○	○		○					○	○	
体温	○	○		○					○	○	
全身症状	○(聴診)	○		○				○		○	
過敏症	○	○		○				○		○	
血液学的検査	○									○	
血液生化学的検査	○									○	
尿検査	○									○	
眼科的検査											
眼圧	○	○		○	○	○	○	○	○	○	
瞳孔径		○		○	○	○	○	○	○	○	
視力	○	○								○	
視野	○										○
色覚	○					○				○	
前眼部	○										○
細隙灯顕微鏡	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
眼底(非散瞳)										○	
眼底(散瞳)	○										○
角膜内皮細胞	○										○
自覚症状		○		○	○	○	○	○	○	○	

吐き気, 嘔吐, 下痢), 過敏症(発疹, 喘息様症状, アナフィラキシー, その他)の観察および座位上腕最高・最低血圧, 脈拍数, 腋窩体温の測定, 血液学的検査, 血液生化学的検査および尿検査を前検査と点眼時検査の際に行った。

眼科的検査として眼圧, 瞳孔径の測定, 視力検査, 視野検査, 色覚検査, 前眼部検査, 細隙灯顕微鏡検査, 眼底検査, 角膜内皮細胞検査および自覚症状の観察を行った。眼圧はGoldmann 圧平眼圧計, 視野検査はHumphrey の視野計でプログラム 30-2 を用いた, 色覚検査は石原式色盲表を用いた。なお, 前眼部検査は写真撮影を行った。細隙灯顕微鏡検査は被験眼および対照の無処置眼について, 眼瞼(浮腫, 紅斑, その他), 結膜(結膜充血, 毛様充血: 角膜周擁充血, 結膜浮腫, 眼脂, その他), 角膜(上皮欠損, 浮腫, その他), 虹

彩(充血, 腫脹, 紋不明瞭, その他), 前房(フレアー, 細胞, その他), 水晶体(混濁, その他), 硝子体(混濁, その他)を観察した。眼底検査として前・後検査の際は, ミドリン P[®] 散瞳下で眼底写真撮影を実施し, 点眼時検査の際は細隙灯顕微鏡で異常の有無を観察した。角膜内皮細胞検査については非圧迫型 specular microscope にて角膜中央部の内皮細胞を撮影し, コンピューター画像解析を行った。自覚症状として, 痛み, しみる, 灼熱感, かゆみ, 眼の乾き, 流涙, 羞明, 霧視および暗黒感を観察した。

2. ステップ2

ステップ1で得られた結果を検討し, 安全性を確認した後に実施した。

1) 対象の選択

健康成人 11 名 (22~52 歳, 平均 32.4 歳) に, あら

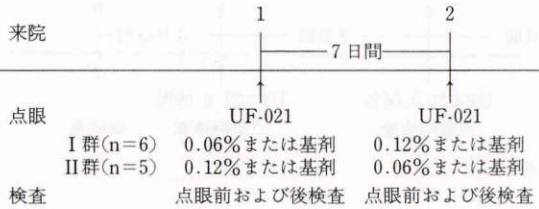


図2 試験デザイン (ステップ 2)。

表2 検査スケジュール (ステップ 2)

検査項目	点眼前検査	点眼後検査	
		点眼 (9:00)	2時間 (11:00)
眼科的検査			
眼圧	○	○	○
細隙灯顕微鏡	○	○	○
自覚症状	○	○	○

かじめ試験の種類、目的、方法、期間、試験薬の性質、作用、副作用等十分な説明を行った上で本研究参加への自由意志による承諾を文書で得た。

2) 試験薬

UF-021 点眼液 0.06%, 0.12% の 2 種類を用いた。

3) 試験方法

被験者が試験薬の種類を知り得ないシングルブラインド方式を採用した。試験デザインは図 2 に示す。被験者 11 名を 2 群に分け、第 I 群の被験者の左眼に UF-021 点眼液 0.06% を、右眼に基剤を単回投与し、1 週間後に 1 回目と逆に右眼に 0.12% を、左眼に基剤を単回投与した。第 II 群は順序を逆に同様の試験を行った。試験薬は微小ピペットで 35 μ l 点眼した。眼科的検査を表 2 に従って実施した。

4) 検査項目

眼科的検査として眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査および自覚症状の観察を行った。眼圧は点眼前ならびに点眼 2 時間後および 5 時間後に測定した。自覚症状と細隙灯顕微鏡検査はステップ 1 と同様の項目について観察した。

3. 統計解析

試験成績の統計解析には paired t-検定および Dunnett 法を用いた。両側危険率を 5% とし、危険率 5% 未満のものを有意差ありと表示した。

III 結果

1. ステップ 1

内科的検査

1) 血圧・脈拍数

基剤および UF-021 点眼液 0.03%, 0.06%, 0.09% 投与後の血圧は、収縮期圧 108~124 mmHg, 拡張期圧 64~74 mmHg であり、また脈拍数は 68~78 回/分であり、いずれの被験者の測定値も正常範囲内にあった。用量依存的変化もみられないことから UF-021 点眼液は 0.09% まで血圧および脈拍数に影響を与えないと判断した。

2) 体温

基剤および UF-021 点眼液 0.03%, 0.06%, 0.09% 投与後の体温は 35.8~36.5°C でいずれも正常範囲内にあり UF-021 点眼液 0.03~0.09% は体温に影響を与えないと考えられた。なお、0.09% 投与の際、1 例の被験者が試験開始前から明らかに感冒による発熱をおこしていたため集計から省いた。

3) 全身症状

基剤の投与 24 時間後に軽度の頭痛を訴えた 1 例を除き UF-021 点眼液 0.03%, 0.06%, 0.09% 投与の際調査した全身症状に異常は認められなかった。

4) 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査

基剤ならびに UF-021 点眼液 0.03%, 0.06% および 0.09% の投与をうけた被験者において血液学的検査、血液生化学的検査の各測定値はいずれも正常範囲内にあった。なお、尿検査 (糖, 蛋白, ケトン体, 沈渣) の結果も異常はみられなかった。

眼科的検査

1) 眼圧

UF-021 点眼液投与前後の眼圧の経時的変化を表 3 に示す。

基剤の被験眼および無処置眼の眼圧は各測定時において投与前値と比べ統計的に有意な変化を示さなかった。また無処置眼 (A) と被験眼 (B) の眼圧の差 (A-B) も投与前と比べ各測定時において有意な変化を示さなかった。一方、UF-021 点眼液 0.03% を投与した被験眼においては点眼 2 時間後に最低眼圧 (13.4 \pm 0.9 mmHg) を示し、これは無処置眼より有意に低い値であった。UF-021 点眼液 0.06% 投与においては投与 30 分後から投与 3 時間後まで被験眼の眼圧は無処置眼に比べ有意に下降した。UF-021 点眼液 0.09% 投与の場合も投与 30 分後より有意な眼圧下降が観察され、投与

表3 眼圧の変化(ステップ1)

試験薬		点眼30分前	30分	1時間	2時間	3時間	5時間	10時間	24時間
基剤	無処置眼(A)	15.6±0.7	15.3±0.6	14.9±0.7	14.1±0.6	14.3±0.7	14.0±0.8	15.4±1.0	15.8±0.8
	被験眼(B)	15.5±0.7	15.4±0.7	14.9±0.7	14.0±0.7	14.1±0.8	13.8±0.8	15.1±1.0	15.8±0.8
	(A-B)	0.1±0.1	-0.1±0.1	0.0±0.0	0.1±0.1	0.1±0.1	0.3±0.2	0.3±0.2	0.0±0.0
UF-021 0.03%	無処置眼(A)	14.8±0.5	14.9±1.0	14.9±1.2	14.3±0.8	14.4±0.4	15.0±0.5	14.4±0.9	14.4±0.8
	被験眼(B)	14.8±0.5	14.5±1.1	13.8±1.0	13.4±0.9**	14.0±0.4	14.4±0.5*	14.5±0.9	14.4±0.8
	(A-B)	0.0±0.0	0.4±0.2	1.1±0.5*	0.9±0.2	0.4±0.2	0.6±0.3	-0.1±0.2	0.0±0.2
UF-021 0.06%	無処置眼(A)	13.5±0.6	13.1±0.6	13.1±0.6	13.8±0.7	13.5±0.7	15.0±0.8	15.0±0.9	15.3±0.8
	被験眼(B)	13.5±0.6	12.0±0.5*	11.6±0.6***	11.5±0.9*	12.4±0.8**	14.9±1.0	14.8±0.9	15.3±0.8
	(A-B)	0.0±0.0	1.1±0.4	1.5±0.3*	2.3±0.7**	1.1±0.3	0.1±0.6	0.3±0.2	0.0±0.0
UF-021 0.09%	無処置眼(A)	12.8±0.9	13.3±0.9	13.1±0.7	13.0±0.9	13.3±0.5	14.1±0.4	14.1±0.7	14.4±0.5
	被験眼(B)	12.8±0.9	12.6±0.9*	11.6±0.9**	12.0±0.6	12.4±0.4*	12.9±0.3*	13.0±0.6*	13.8±0.6*
	(A-B)	0.0±0.0	0.6±0.2	1.5±0.4*	1.0±0.5	0.9±0.3	1.3±0.5	1.1±0.4	0.6±0.3

* ; p<0.05, ** ; p<0.01 (Dunnett法, 対投与前(-30分)値)

(平均値±標準誤差, mmHg, n=8)

+ ; p<0.05, ++ ; p<0.01, +++ ; p<0.01 (paired t-検定, 対無処置眼)

表4 瞳孔径の変化(ステップ1)

試験薬		点眼30分前	30分	1時間	3時間	5時間	10時間	24時間
基剤	無処置眼	4.0±0.1	4.0±0.2	4.1±0.2	4.3±0.2	4.4±0.2	3.9±0.1	3.8±0.1
	被験眼	4.0±0.1	4.1±0.2	4.1±0.2	4.2±0.2	4.6±0.2	4.1±0.2	3.8±0.1
UF-021 0.03%	無処置眼	4.0±0.2	4.3±0.2	4.1±0.2	4.3±0.1	4.6±0.2	4.2±0.1	4.1±0.2
	被験眼	4.0±0.2	4.2±0.2	4.3±0.3	4.4±0.2	4.6±0.3	4.2±0.1	4.0±0.2
UF-021 0.06%	無処置眼	4.0±0.1	3.8±0.2	4.0±0.2	4.4±0.2	4.5±0.2	4.3±0.1	3.8±0.2
	被験眼	3.9±0.2	3.8±0.2	4.1±0.3	4.3±0.2	4.3±0.2	4.4±0.2	3.8±0.2
UF-021 0.09%	無処置眼	3.8±0.2	4.2±0.3	4.4±0.2	4.2±0.2	4.3±0.2	4.1±0.2	3.9±0.1
	被験眼	4.0±0.1	4.5±0.3	4.3±0.3	4.3±0.1	4.5±0.3	4.2±0.2	4.0±0.1

(平均値±標準誤差, mm, n=8)

1時間後の眼圧は11.6±0.9 mmHgとなった。なお、無処置眼に対する眼圧下降は投与5時間を過ぎても観察され、作用時間の持続が用量依存的に延長する傾向があった。

2) 瞳孔径

結果を表4に示す。UF-021点眼液は瞳孔径に影響を与えなかった。

3) 視力・視野・色覚

各試験薬投与により視力・視野・色覚に変化は認められなかった。

4) 前眼部検査

試験前後に前眼部写真を撮影したが、角膜、水晶体、結膜その他の所見に異常は認められなかった。

5) 細隙灯顕微鏡検査

UF-021点眼液0.03%の被験眼(投与後30分~5時間)に3例、0.06%の被験眼(投与後30分~3時間)に1例、軽度の角膜上皮欠損が認められたが、点眼10

時間後には完全に消失した。また、UF-021点眼液0.03%投与の1例に投与30分後被験眼および無処置眼に結膜充血が認められたが1時間後にはいずれも消失した。より高濃度のUF-021点眼液0.09%の被験眼に異常は認められなかった。また、いずれの用量においても前房内フレアー、細胞は認められなかった。

6) 眼底検査

全症例において試験開始前・後および試験薬投与日とその翌日に行った眼底検査において異常は認められなかった。

7) 角膜内皮細胞検査

角膜内皮細胞検査は基剤投与開始前1週間と、UF-021点眼液0.09%投与終了後3日目に8例16眼の細胞数の測定をしたが変化は認められなかった。

8) 自覚症状

点眼3時間後の検査で軽度の霧視感の訴えがUF-021点眼液0.03%投与の被験眼に1例あったが、点眼

表5 眼圧の変化(ステップ2)

試験薬		点眼前値	点眼2時間後	点眼5時間後
UF-021 0.06%	対照眼(A)	15.8±0.7	15.7±0.6	15.1±0.7
	被験眼(B)	15.8±0.7	14.7±0.8	13.4±0.7 ⁺⁺
	(A-B)	0.0±0.0	1.0±0.5	1.7±0.5
UF-021 0.12%	対照眼(A)	14.9±0.9	15.3±0.9	15.6±0.8
	被験眼(B)	14.9±0.9	11.6±1.1 ⁺⁺⁺	13.6±0.8 ⁺⁺
	(A-B)	0.0±0.0	3.6±0.8 ^{**}	2.0±0.6

(平均値±標準誤差, mmHg, n=11)

* ; p<0.05, ** ; p<0.01 (Dunnett法, 対0.06%群)

+ ; p<0.05, ++ ; p<0.01, +++ ; p<0.001 (paired t-検定, 対対照眼)

5時間後の検査では消失していた。また、0.09%投与後に軽度の一過性の“しみる”が1例みられた。その他の症例において異常を訴えたものはなく、瞳孔径の変化の指標となる羞明感、暗黒感等の訴えはなかった。

2. ステップ2

1) 眼圧

UF-021点眼液0.06%および0.12%投与前後の眼圧を表5に示す。基剤を点眼した対照眼の眼圧は点眼前値と比べ有意な変化を示さなかった。一方UF-021点眼液0.12%の投与2時間後に眼圧は11.6±1.1 mmHgとなり、対照眼と比較し3.6 mmHg低い眼圧を示した。投与5時間後には、0.06%、0.12%、いずれの投与においても対照眼と比べ有意な低眼圧を示した。またUF-021点眼液0.12%点眼2時間後の対照眼(A)と被験眼(B)の眼圧差(A-B)は0.06%投与時と比べ有意に大きく、用量依存性が認められた。

2) 細隙灯顕微鏡検査

UF-021点眼液0.06%の投与2時間後に2例、0.12%の投与5時間後に1例、軽度の角膜上皮欠損が認められた。これらの症例の対照眼においても同様の所見が認められており、本所見はUF-021に起因するものではないと判断した。その他の被験者に異常は認められなかった。いずれの用量においても前房内フレアー、細胞は認められなかった。

3) 自覚症状

UF-021点眼液0.06%、0.12%のいずれの場合も試験の全期間を通じ、異常を訴えた被験者はなかった。

IV 考 按

プロスタグランディンは生体内各所に広く存在し多彩な作用を有する生理活性物質である。しかし、プロスタグランディンの臨床応用を考えるとこの多彩な作

用ゆえに目的の作用とその他の作用(副作用)を分離することが難しく、緑内障治療に対してもプロスタグランディン系薬剤の臨床応用が再三試みられてきたが、いずれも成功には至っていない⁸⁾⁹⁾¹¹⁾。一方、近年UF-021は種々の動物を用いた実験において、プライマリープロスタグランディンの有する諸作用のうち眼圧下降作用のみを選択的に発現することが見出された¹⁰⁾。そこで今回、計19名の健常成人を対象とするUF-021点眼液の第I相試験として用量別に単回点眼を行い、眼局所及び全身に対する安全性を評価し、併せて眼圧に対する効果を検討した。その結果、UF-021点眼液は健常人に対しこれまでプロスタグランディン系薬剤で問題となった一過性の眼圧上昇や充血などの副作用をよく分離し、眼圧下降作用を迅速かつ選択的に発現することが示唆された。UF-021点眼液0.03%、0.06%及び0.09%投与により、被験眼の眼圧は有意に下降したが、基剤投与では眼圧に有意な変化はなかった。

なお、UF-021点眼液投与30分前の眼圧値が被験眼および無処置眼ともに治験の進行に従い下降しているが、投与24時間値ではあまり変動はみられなかった。

これらの原因は明らかでないが、基剤より0.03%への切り換え時および無処置眼でも同様に眼圧が下降していることから、本剤に蓄積効果があるとは考えられない。

内科的検査において、血圧、脈拍数、体温の測定および全身症状、過敏症の観察を行ったが、本薬剤に起因する異常は観察されず、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査においても異常は認められなかった。

また、眼科的検査においても、視野、視力、色覚に本薬剤は影響を及ぼさず、試験前と試験終了後に実施した前眼部、眼底、角膜上皮細胞の比較検査において

も異常および変化は認められなかった。瞳孔径の変化も観察されなかった。なお、眼局所に対する自覚症状の検討でUF-021点眼液0.03%の点眼3時間に霧視感を訴えた1例が観察されたが、その他の問題となる自覚症状の発現はなかった。細隙灯顕微鏡検査では角膜上皮欠損が、UF-021点眼液0.03%で3例、UF-021点眼液0.06%で1例みられたが、無処置眼にもみられた上、程度はいずれも軽度であること、およびUF-021点眼液の高用量の投与(0.09%および0.12%)では出現していないことからUF-021との関係は示唆されなかった。なお、前房内フレアー、細胞を認めないことは血液房水柵に対し本剤が影響を与えないことを示している。

健常人を対象として行った本試験の結果、UF-021は従来のプライマリープロスタグランジン系薬剤にみられる結膜充血、血液房水柵の破壊、眼圧下降に先立つ一過性の眼圧上昇作用⁹⁾¹¹⁾などを伴うことなく、投与後30分以内より眼圧下降作用を速やかに発現することが明らかになった。また、動物実験で眼圧下降作用と副作用¹⁰⁾との作用分離は確認されていたが、本研究から臨床的にも眼圧下降作用とその他の眼局所への作用や全身作用との分離がなされ、UF-021はプライマリープロスタグランジン類とは異なり、薬効の選択性が極めて高い第二世代プロスタグランジンと考えられた。

以上の結果より、UF-021点眼液は健常人に対し高い安全性を有する新しいジャンルの薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) 高瀬正彌：所見から見た疾患・高眼圧。臨眼 43: 1569—1573, 1989.
- 2) 三島済一, 東 郁郎, 相沢美束, 他: Pilocarpineにより眼圧調整されている高眼圧症および原発開放隅角緑内障患者に対するtimololの臨床評価<二重盲検試験による検討>。臨床評価 8: 789—820, 1980.
- 3) 東 郁郎, 北沢克明, 高瀬正彌, 他: 原発開放隅角緑内障と高眼圧症に対する塩酸ジピペフリン点眼薬の薬効評価。エピネフリン点眼液との比較検討。臨眼 40: 1089—1106, 1986.
- 4) 塩瀬芳彦: Timolol長期点眼成績の検討。臨眼 76: 785—793, 1982.
- 5) Goh Y, Urade Y, Fujimoto N, et al: Content and formation of prostaglandins and distribution of prostaglandin-related enzyme activities in the rat ocular system. Biochim Biophys Acta 921: 302—311, 1987.
- 6) Crawford K, Kaufman PL, Gabelt BT: Effects of topical PGF_{2α} on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. Curr Eye Res 6: 1035—1044, 1987.
- 7) Lee PY, Podos SM, Severin C: Effect of prostaglandin F_{2α} on aqueous humor dynamics of rabbit, cat, and monkey. Invest Ophthalmol Vis Sci 25: 1087—1093, 1984.
- 8) Camras CB, Siebold EC, Lustgarten JS, et al: Maintained reduction of intraocular pressure by prostaglandin F_{2α}-1-isopropyl ester applied in multiple doses in ocular hypertensive and glaucoma patients. Ophthalmology 96: 1329—1337, 1989.
- 9) Villumsen J, Alm A: Prostaglandin F_{2α}-isopropylester eye drops: Effects in normal human eyes. Br J Ophthalmol 73: 419—426, 1989.
- 10) 上野隆司, 吉田祥子, 出口哲夫, 他: 新規プロスタグランジン関連化合物UF-021の各種動物における眼圧下降作用。日眼会誌 96: 462—468, 1992.
- 11) Flack AJ, Eliason JA: Topical prostaglandin E₂ effects on normal human intraocular pressure. J Ocular Pharmacol 4: 13—18, 1988.