

## 新しいプロスタグランジン関連薬剤 S-1033 の 健常人における眼圧下降効果と安全性

安藤 優子<sup>1)</sup>, 松波智恵子<sup>2)</sup>, 山本 哲也<sup>1)</sup>, 北澤 克明<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>岐阜大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>松波総合病院眼科

### 要 約

新しいプロスタグランジン誘導体 S-1033 は動物実験において眼圧下降効果を有し, 眼内炎症様反応を惹起しにくく, 全身毒性を認めないことが知られている。我々は, 健常成人を対象として S-1033 の単回点眼, 連続点眼を行い, 眼圧下降効果と安全性について二重盲検法で検討した。健常成人男性 6 名に対する 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% の 4 濃度の S-1033 単回点眼の結果, 0.3% 点眼液では 1, 2, 8 時間後, 0.4% 点眼液では 4 時間後に有意

の眼圧下降が認められた。0.3% S-1033 の 8 日間の連続点眼試験では, 持続的な眼圧下降が認められた。単回投与, 連続投与とも, 全身的, 眼局所的に問題となる副作用は認められなかった。以上から, S-1033 は眼圧下降薬として今後の検討に値するものと考えられた。(日眼会誌 98: 1109—1114, 1994)

キーワード: S-1033, プロスタグランジン, 眼圧, ヒト

### Safety and Ocular Hypotensive Effect of a New Prostaglandin Analogue, S-1033, in Normal Volunteers

Yuko Ando<sup>1)</sup>, Chieko Matsunami<sup>2)</sup>, Tetsuya Yamamoto<sup>1)</sup> and Yoshiaki Kitazawa<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Matsunami General Hospital

### Abstract

We conducted a prospective, placebo-controlled, double-masked study to investigate the ocular hypotensive effect and safety of a new prostaglandin analogue, S-1033, in healthy human volunteers. In a single-dose, dose-finding study, where 0.1%, 0.2%, 0.3%, or 0.4% of S-1033 and the vehicle ophthalmic solution was instilled in each one eye of six adult male volunteers and vehicle solution alone in the fellow eye, 0.3% solution showed a significant ocular hypotensive effect at 1, 2, and 8 hours following the instillation and 0.4% solution showed a similar effect at 4 hours after the instillation. The following multiple-dose study, where 0.3% S-1033 solution was instilled twice daily for 8 days in one

eye of six volunteers and the vehicle in the fellow eye, revealed a significant, continuous intraocular pressure (IOP) reduction. Mild, transient conjunctival hyperemia and slight ocular discomfort developed in some cases, but they were minor. These results indicate that S-1033 has a significant ocular hypotensive effect without substantial adverse effects and the new compound seems to deserve further investigation as a possible anti-glaucoma medication. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 1109—1114, 1994)

Key words: S-1033, Prostaglandin, Intraocular pressure, Human

### I 緒 言

プロスタグランジンは多彩な薬理作用を有する物質であるが, 従来は眼科領域においては主に炎症を惹起する物質として認識されていた<sup>1)</sup>。プロスタグランジンによ

る眼圧下降の報告は, Camras ら<sup>2)</sup>が家兎眼においてプロスタグランジン F<sub>2α</sub> 点眼により, 初期の一過性眼圧上昇と引き続いて起こる持続性の眼圧下降を認めたことに始まる。現在では, プロスタグランジン F<sub>2α</sub> 以外にもプロスタグランジン E<sub>2</sub>, プロスタグランジン D<sub>2</sub>などの天然

別刷請求先: 500 岐阜県岐阜市司町 40 岐阜大学医学部眼科学教室 安藤 優子

(平成5年12月21日受付, 平成6年6月29日改訂受理)

Reprint requests to: Yuko Ando, M.D. Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine. 40 Tsukasa-machi, Gifu-shi, Gifu-ken 500, Japan

(Received December 21, 1993 and accepted in revised form June 29, 1994)

型プロスタグランジンによる各種動物眼での眼圧下降が知られている<sup>3)~5)</sup>。しかしながら、天然型プロスタグランジンの局所投与には結膜充血、眼痛などの副作用が付随しているため<sup>6)7)</sup>、そのままの構造では眼圧下降薬として臨床応用は不可能である。そのため、眼圧下降作用と副作用の分離を図ったプロスタグランジン誘導体が合成され、その中の幾つかは眼圧下降薬として既に人眼での成績が報告されている<sup>8)~10)</sup>。

プロスタグランジン F<sub>2α</sub> の誘導体である S-1033 (塩野義製薬, 大阪) は、ネコ、アカゲザルでの単回投与により、用量依存性の眼圧下降効果を有することが知られている。また、アカゲザルにおける3か月間の反復投与により、眼圧下降作用は減弱しないとされている。さらに、動物実験では眼刺激作用はごく軽度認められたものの、前房内タンパク濃度が不変であることから血液房水柵の破壊を惹起する可能性の少ないことが推定され、また、生殖機能、発生毒性、変異原性の試験にも異常は認められなかった<sup>11)12)</sup>。今回我々は、こうした結果をふまえ、健常成人ボランティアを対象として S-1033 の単回投与、連続投与による眼圧下降効果と安全性について検討したので報告する。

## II 方 法

S-1033 (塩野義製薬, 大阪) は、化学名が (+)-(Z)-sodium 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihydroxy-2-[(E)-1-octenyl]cyclopentyl]-5-heptenoate sesquihydrate (図1) である。試験薬は、S-1033 と、添加物としてパラヒドロキシ安息香酸メチルおよびパラヒドロキシ安息香酸プロピルを含有する。最初に健常成人ボランティアを対

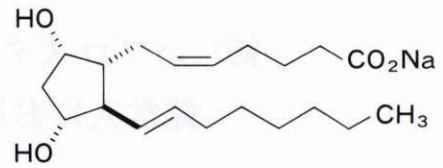


図1 S-1033 の構造式。

象とし、プラセボを対照薬とした二重盲検法により、S-1033 を単回点眼し、安全性、眼圧下降効果を検討した。薬物濃度は0.1~0.4%まで0.1%毎に漸増した。対照眼には、試験薬から S-1033 のみを除いた基剤を対照薬として点眼した。次いで、単回投与の結果から、眼圧下降効果、安全性の高い濃度の薬剤を選択し、8日間の連続投与試験を同様に行った。対象は、参加の同意が得られた20歳以上の健常成人男性ボランティアで、眼圧が21 mmHg 以下、かつ、両眼の眼圧差が4 mmHg 以下、矯正視力0.5以上、また、眼検査、全身検査により、治験担当医師が適切と判断したものを選択した。ボランティアには、薬物と試験の目的、方法、予期される薬効および危険性につき十分に説明し、文書による参加の同意を得た。

### 1. 単回投与

対象は、健常成人男性6例で、年齢は45~55歳(平均49.7歳)、Goldmann 圧平眼圧計による投与前眼圧は15~18 mmHg (平均16.5 mmHg) であった。0.1%、0.2%、0.3%、0.4%の4濃度の S-1033 点眼液と、対照薬を試験薬として用いた。試験は二重盲検法とし、コントローラーにより無作為に割り付けられた一眼を試験眼、他眼を対照眼とし、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%の

試験検査項目	スクリーニング	眼圧日内変動	投与前日	投 与 日																		
				前	0	4	8	15	30分後	1	2	4	6	8	12時間後	1	6	7日後				
点 眼																						
忍 容 性	診 察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	体温・脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	血 圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	自覚症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	前眼部所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	眼 科 的 検 査	視 力	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		瞳孔径	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		細隙灯	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		眼 底	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		視 野	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
色 覚		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
シルマー		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
充血写真	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
臨床検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
薬効薬理	眼 圧	○ ○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
体内動態	血 液		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	尿		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

図2 単回投与の検査スケジュール。

試験検査項目	スクリーニング	眼圧日内変動 点眼前	開始日								点眼直前 0時間	1~6日後		開始7日後								8日後 24時間	終了 6日後			
			0	4	8	15	30分	1	2	4		6	8	0時間	2時間	0	4	8	15	30分	1			2	4	6
点眼			↑								↑	↑	↑	↑												
忍容性	診察	○	○																						○	
	体温・脈拍数	○	○																							○
	血圧	○	○																							○
	自覚症状	○	○																							○
	前眼部所見	○	○									○														○
	視力	○	○																							○
	瞳孔径	○	○																							○
	細隙灯	○	○									○														○
	眼底	○	○																							○
	視野	○	○																							○
検査	○	○																							○	
色覚	○	○																							○	
シルマー	○	○																							○	
充血写真	○	○																							○	
臨床検査	○	○																							○	
薬効薬理	眼圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
体内動態	血液			○	○	○	○	○	○	○																
	尿																									

図3 連続投与の検査スケジュール。

4濃度のS-1033点眼液を低濃度から順次1~2週の間隔で試験眼に単回点眼し、24時間観察した。対照眼には、対照薬を点眼した。検査スケジュール(図2)に従い、スクリーニング検査、投与前および投与後24時間検査を行った。

眼検査として、前眼部所見観察、眼圧測定(Goldmann 圧平眼圧計)、視野検査(Humphrey 視野計プログラム Central 76 point)、視力測定、色覚検査(石原式色覚検査表)、瞳孔径(Haab 瞳孔計)、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、シルマー検査を施行した。投与前後に前眼部写真撮影を行った。全身検査として、内科的検査、血液検査、血液生化学的検査、尿検査などの臨床検査を施行した。結果の検定には Wilcoxon signed rank test を用いた。

2. 連続投与

単回投与とは異なる6例を対象とした。対象の年齢は27~54歳、投与前眼圧は12~17mmHgであった。単回投与の結果、眼圧下降効果、安全性から0.3%点眼液を用いることとし、無作為に割り付けられた一眼に0.3%点眼液、僚眼に基剤を点眼した。点眼回数は1日2回とし、8日間で計15回の点眼を行った。検査項目は単回投与と同一である。検査スケジュールを図3に示す。

III 結果

1. 単回投与

1) 眼科的検査

S-1033 単回投与眼と対照眼の各測定時間における眼圧変動を図4a~dに示す。0.1%、0.2%点眼液では、両眼の間に各測定時間とも眼圧に有意な差は認められなかった。0.3%点眼液では1、2、8時間後、0.4%点眼

液では4時間後に、有意の眼圧下降が認められた(p<0.05)。S-1033点眼は瞳孔径に影響を与えず、視力、視野、色覚に変化は認められなかった。試験前後に撮影した前眼部写真の一部症例で、ごく軽度の結膜充血を一過性に認めた(表1)。角膜、前房、水晶体には異常を認めなかった。S-1033投与前後において、眼底の異常は認められなかった。S-1033点眼により、しみるという自覚症状が延べ16例で認められたが、対照眼にも同様の訴えのあるものが多く、それらは基剤によるものと考えられた。

2) 全身検査

S-1033および基剤投与後の血圧は、収縮期圧112~124mmHg、拡張期圧66~73mmHgであり、いずれの被験者の測定値も正常範囲内にあった。0.1%、0.2%、0.3%、0.4%点眼液点眼の際、脈拍、体温、血液検査、血液生化学的検査、尿検査など全身症状に異常は認められなかった。

以上から、0.3%、0.4%で有意の眼圧下降を認め、副作用も軽度かつ一過性のことから、連続投与試験に使用するS-1033の濃度として0.3%を選択した。

2. 連続投与

1) 眼科的検査

S-1033連続投与眼と対照眼の、各測定時間における眼圧変動を図5に示す。平均眼圧値において、両眼の間で1.7mmHg以上の眼圧差が、点眼第1日目の点眼後2時間から6時間と、点眼開始7日後の点眼時から8時間に認められた。また、投与第1日の2、4、6、12時間後、第8日の投与前、0.5、1、2、4、8時間後に、Wilcoxon signed rank testで有意の眼圧下降が認められた(p<0.05)。S-1033点眼により、結膜充血は認められなかつ

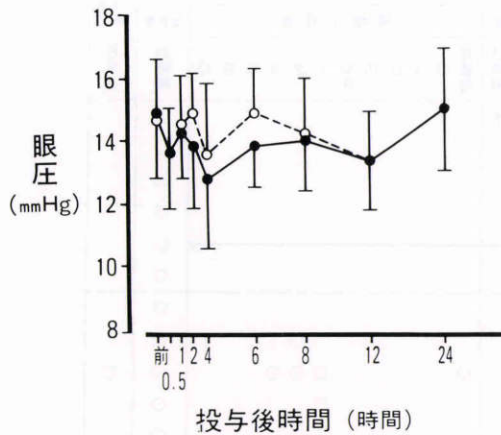


図4a 0.1% S-1033 単回投与の眼圧変化。  
白丸：対照。平均値±標準偏差，黒丸：0.1% S-1033

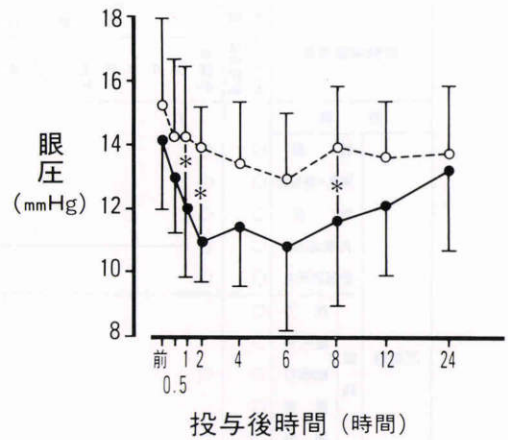


図4c 0.3% S-1033 単回投与の眼圧変化。  
白丸：対照。平均値±標準偏差，黒丸：0.3% S-1033。  
\*：p<0.05, Wilcoxon signed rank test

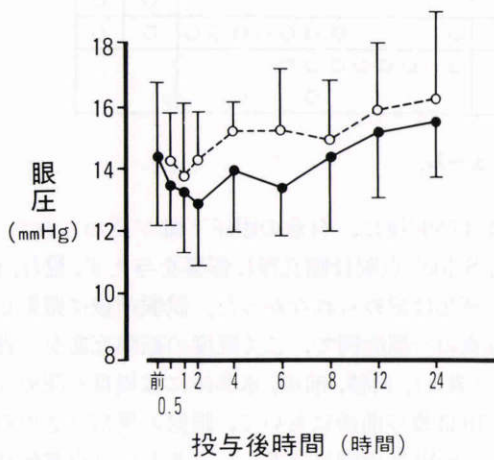


図4b 0.2% S-1033 単回投与の眼圧変化。  
白丸：対照。平均値±標準偏差，黒丸：0.2% S-1033

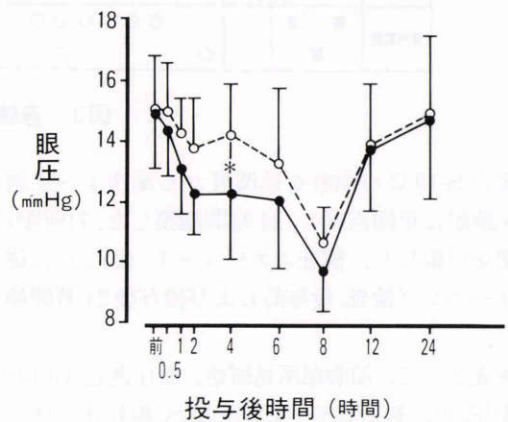


図4d 0.4% S-1033 単回投与の眼圧変化。  
白丸：対照。平均値±標準偏差，黒丸：0.4% S-1033。  
\*：p<0.05, Wilcoxon signed rank test

た。その他の眼科的検査においても異常は認められなかった。点眼直後の自覚症状は、計8回調べたところ、しみるという自覚症状がS-1033投与眼で延べ37眼、基剤投与眼で延べ7眼に認められたが、全例で軽度であり、発現後短時間で消失した。

2) 全身検査

血圧、脈拍、体温、全身症状、血液検査、血液生化学的検査、尿検査に特に異常は認められなかった。

IV 考 按

プロスタグランジン関連物質による眼圧下降薬の開発は、天然型プロスタグランジンに認められる副作用と目的とする薬効の眼圧下降作用の分離が課題であるとされてきた。その一つであるUF-021は、代謝型プロスタグランジンの誘導体であり、結膜充血、血液房水柵の破壊、一過性の眼圧上昇などの副作用を伴うことなく、速やかに、持続性の眼圧下降効果を有するとされている<sup>8)9)</sup>。また、プロスタグランジン誘導体であるPhXA 41は、1日1回の点眼で有意の眼圧下降の得られることが知られて

表1 副作用

		0.1%	0.2%	0.3%	0.4%
点眼時 しみる	試験眼	1(1/6)	3(3/6)	6(6/6)	6(6/6)
	対照眼	0(0/6)	1(1/6)	3(3/6)	2(2/6)
結膜充血	試験眼	0(0/6)	1(1/6)	3(3/6)	1(1/6)
	対照眼	0(0/6)	2(2/6)	1(1/6)	0(0/6)

(症例数)

いる<sup>10)</sup>。S-1033は、プロスタグランジンの生物活性に必須とされてきた15位の水酸基を除去した化合物であるが、強力な眼圧下降作用を保持したまま、副作用の著しい減弱が得られることが、動物実験で認められている。今回の健常成人におけるS-1033の投与は、人眼における同薬物の初めての投与であるが、動物実験と同様の有意の眼圧下降が問題となる副作用なく認められた。S-1033の眼圧下降機序に関しては不明の点が多いが、麻酔ネコでのトノグラフィーでの検討によると、conventional routeを介する房水流出の促進が示唆されている。しか

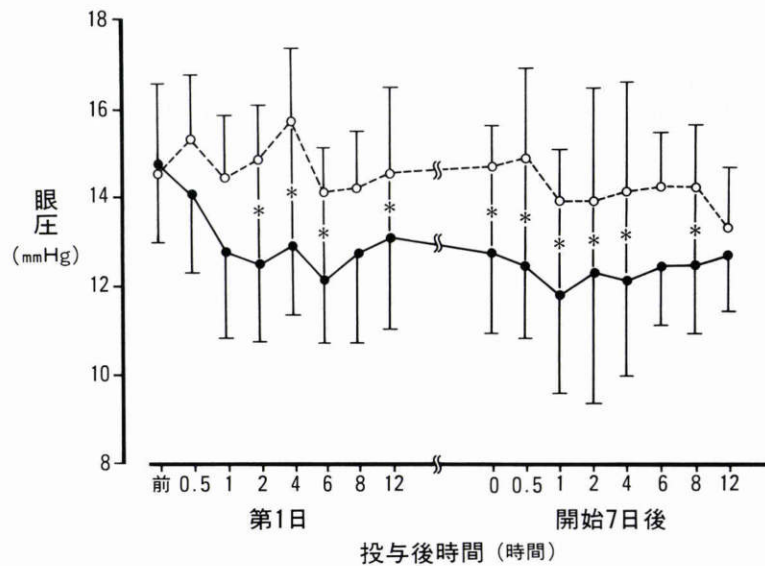


図5 0.3% S-1033 連続投与の眼圧変化。

白丸：対照。平均値±標準偏差，黒丸：0.3% S-1033。\*： $p < 0.05$ ，Wilcoxon signed rank test

しながら，得られたC値の増加は理論的には得られた眼圧下降度のおよそ50%を説明できるにすぎず，S-1033が弱いながらPGF<sub>2α</sub>アゴニスト作用を有すること（郷保正，パーソナルコミュニケーション），PGF<sub>2α</sub>がuveoscleral outflowを高めるという報告<sup>13)</sup>を考えあわせると，uveoscleral outflowへの作用も関与している可能性が考えられる。

眼圧下降効果については，0.3% S-1033 単回点眼により，1，2，8時間後，0.4%では4時間後のみに有意の眼圧下降が認められた。0.4%点眼で有意差の認められなかった理由，8時間値の極端な低下の理由は不明であるが，一部には同感反応が関与している可能性がある。0.3% 単回点眼の正常人における眼圧下降作用は，別のPG関連薬物である0.12% UF-021の眼圧下降幅約2~3 mmHgとほぼ同等であった。また，0.3% S-1033 点眼液，1日2回の連続投与では，経時的な眼圧測定を施行した投与第1日目および第8日目において，ほぼ同等で約1.7~2.8 mmHg幅の持続的な眼圧下降が認められた。この眼圧下降は，上強膜静脈圧を9 mmHgと仮定するとoutflow pressureの改善率31~43%に相当する。この結果は，0.3% S-1033を1日2回の点眼により，持続性の，有意の眼圧下降の得られることを示していると考えられる。

副作用として，結膜充血と点眼時のしみる感じが一部の症例に認められた。結膜充血は一過性かつ軽度であり，特別な処置を必要とするものではなかった。また，点眼時のしみる感じも軽度，一時的であり，連続投与に支障となるものでもなかった。両者とも一部症例では対照眼にも同様に認められており，基剤に起因するものが含まれている可能性がある。眼科的検査および全身的検査では，異常は認められなかった。したがって，S-1033の点

眼による投与は安全性が高いと考えられる。

以上のことから，S-1033は健常成人において眼局所ならびに全身に対する安全性が高く，眼圧を有意に下降させる薬剤であることが示唆され，緑内障ならびに高眼圧症の治療薬として今後の検討に値すると考えられた。

#### 文 献

- 1) Waitzman MB, King CD: Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size. *Am J Physiol* 212: 329-334, 1967.
- 2) Camras CB, Bito LZ, Eakins KE: Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16: 1125-1134, 1977.
- 3) Stern FA, Bito LZ: Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2α</sub> on cat and rhesus monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 588-598, 1982.
- 4) Goh Y, Nakajima M, Azuma I, Hayaishi O: Prostaglandin D<sub>2</sub> reduces intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 72: 461-464, 1988.
- 5) Goh Y, Nakajima M, Azuma I, Hayaishi O: Effects of Prostaglandin D<sub>2</sub> and its analogues on intraocular pressure in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 32: 471-480, 1988.
- 6) Giuffre, G: The effects of prostaglandin F<sub>2α</sub> in the human eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 222: 139-141, 1985.
- 7) Lee PY, Shao H, Xu L, Qu CK: The effect of prostaglandin F<sub>2α</sub> on intraocular pressure in normotensive human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1474-1477, 1988.
- 8) 高瀬正彌, 村尾元成, 小谷野聡, 沖田美智, 上野隆司: 健常眼に対するUF-021点眼単回投与の影響. *日眼会誌* 96: 1261-1267, 1992.
- 9) 高瀬正彌, 村尾元成, 小谷野聡, 上野隆司: 健常眼に対するUF-021点眼反復投与の影響. *あたらしい眼科*

9:1055-1059, 1992.

10) 三嶋 弘, 古本淳士, 保手浜靖之: 緑内障の新薬. あたらしい眼科 9:743-752, 1992.

11) 広野 悟, 郷 保正, 吉村弘二, 岸 守男: S-1033, 眼圧下降作用を持つ新しいプロスタグランジン誘導体1. ネコにおける眼圧下降作用とウサギで見られる眼局所副作用. 第12回日本眼薬理学会抄録集: 171-172, 1992.

12) 郷 保正, 広野 悟, 吉村弘二, 岸 守男: S-1033, 眼圧下降作用を持つ新しいプロスタグランジン誘導

体 2. 前房フレアーに対する作用とサルにおける眼圧下降作用. 第12回日本眼薬理学会抄録集: 173-174, 1992.

13) Hayashi M, Yablonski ME, Bito LZ: Eicosanoids as a new class of ocular hypotensive agents, 2. Comparison of the apparent mechanism of the ocular hypotensive effects of A and F type prostaglandins. Invest Ophthalmol Vis Sci 28: 1639-1643, 1987.

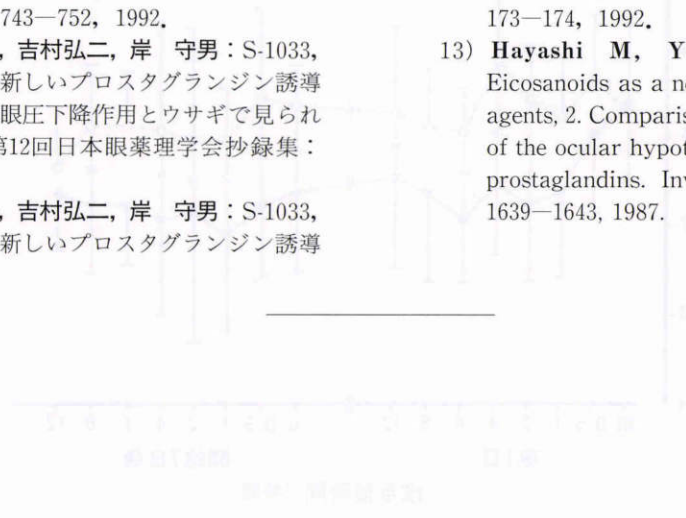


図 1 S-1033 の眼圧下降作用 (ネコ) (Mean ± SEM, n=6)

この研究は、S-1033 の眼圧下降作用を評価するために実施された。実験はネコを用いて行われ、眼圧は定期的に測定された。結果として、S-1033 の投与後に眼圧が有意に低下したことが観察された。これは、S-1033 がプロスタグランジン誘導体として作用していることを示唆している。また、ウサギを用いた実験でも、S-1033 の眼局所副作用が観察された。これらの結果は、S-1033 が緑内障の治療に有効な薬剤である可能性を示している。さらに、本研究は、Eicosanoids が新しい種類の眼圧降下剤として注目されていることについても触れている。A型とF型のプロスタグランジンと眼圧降下作用のメカニズムを比較している。この研究は、眼圧降下剤の開発に重要な貢献をしている。