

ラタノプロスト点眼液 0.005%「わかもと」の 眼圧下降効果と安全性

岩崎直樹¹⁾ 楠部 亨²⁾ 黒澤誠治³⁾
野坂 健³⁾ 小路万里⁴⁾ 高木敬之⁵⁾

要 約

目的: ラタノプロスト点眼液 0.005%「わかもと」の、原発開放隅角緑内障(広義)および高眼圧症患者に対する眼圧下降効果と安全性を検討した。

対象および方法: ラタノプロスト点眼液 0.005%先発医薬品(キサラタン[®]点眼液 0.005%, 以下キサラタン[®]点眼液)で治療中の原発開放隅角緑内障(広義)または高眼圧症患者 21 名 21 眼を, ジェネリック医薬品であるラタノプロスト点眼液 0.005%「わかもと」にウォッシュアウトなしで切り替え, 切り替え前および, 切り替え後 1 カ月および 3 カ月の眼圧を測定した。また, 細隙灯顕微鏡で眼瞼, 結膜, 角膜所見の観察を行った。

結果: 眼圧は, 切り替え前 15.6 ± 2.7 mmHg, 切り替え後 1 カ月 14.9 ± 3.0 mmHg, 3 カ月 15.7 ± 3.0 mmHg で有意な差は認められなかった。試験を終了した症例中計 2 例に有害事象が現れたが因果関係は否定された。

結論: ラタノプロスト点眼液 0.005%「わかもと」は, キサラタン[®]点眼液と比較して眼圧下降作用に差はなく, キサラタン[®]点眼液使用中の患者の切り替え薬剤として有用と考えられた。

緒 論

ラタノプロスト点眼液 0.005%製剤は, プロスタグランジン F_{2α}誘導体を有効成分とする緑内障および高眼圧症治療用点眼剤として広く用いられている。本製剤は, 単独投与ならびに既存治療薬からの切り替えによる投与, 既存治療薬への追加時の眼圧下降¹⁾の他, 緑内障の各病型に対する眼圧下降¹⁾²⁾, 長期使用における有効性と安全性³⁾が報告されており, 単剤での眼圧下降率はピーク時で 31%, トラフ時で 28%⁴⁾と報告されている。さらに, 1 日 1 回点眼によるアドヒアランスの良さから, 緑内障および高眼圧症に対する第一選択薬としての地位を確立

している。

この度, 本邦においても, 先発医薬品の特許期間が満了したことにより, 多くのジェネリック医薬品が承認を得て, 2010 年 5 月より発売に至っている。

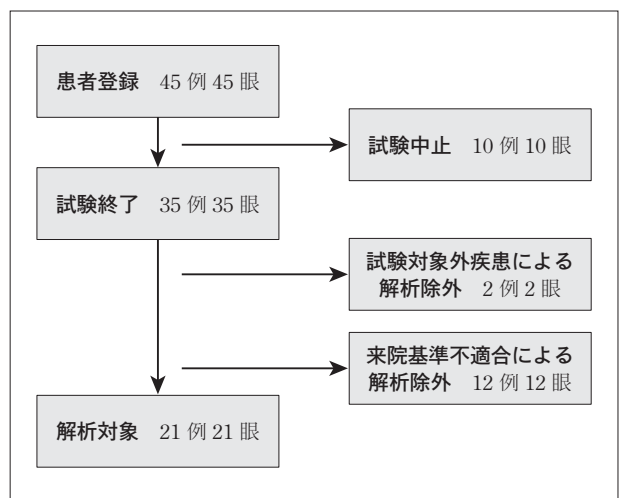


図 1 主要評価解析対象者のフローチャート

1) 医療法人創正会 イワサキ眼科医院
 2) 医療法人 楠部眼科医院
 3) わかもと製薬(株) 医薬学術部
 4) 医療法人 小路眼科クリニック
 5) 医療法人 高木眼科クリニック

表1 中止症例の内訳

有害事象	4例
点眼容器への不満	3例
来院せず	3例
総計	10例

表2 有害事象4例の内訳

有害事象内容	発現例数	因果関係
眼の奥の痛み	1例	関連あるらしい
眼の重い感じ、痒み	1例	関連ないらしい
眼刺激/眼瞼結膜充血/SPK	1例	関連あり/関連あり/関連あるらしい
角膜びらん	1例	関連あるらしい

一方で近年、ジェネリック医薬品に対しての有効性や安全性が先発医薬品と同等であるかについて疑問を呈する意見もあり⁵⁾⁶⁾、先発医薬品からジェネリック医薬品へ薬剤を切り替える際には、添加物組成がほぼ同じ銘柄を選ぶことが選択肢の一つであるという意見もある⁶⁾。

ラタノプロスト点眼液0.005%「わかもと」は、先発医薬品とほぼ同じ添加物を使用したジェネリック医薬品であり、クロスオーバー法による、健常人単回点眼眼圧下降試験で生物学的同等性が確認された⁷⁾、ラタノプロストを有効成分とする緑内障・高眼圧症治療剤である。しかしながら、当該製品の緑内障患者を対象とした治療効果について検討した報告は存在しない。そのため、今回我々は多施設共同前向き切り替え試験により、本製品の有効性と安全性を検討した。

I 対象および方法

対象は、原発開放隅角緑内障（広義）または高眼圧症とした。

2010年8月～2011年5月にイワサキ眼科医院、小路眼科クリニック、高木眼科クリニック、楠部眼科医院に通院中の、ラタノプロスト点眼液0.005%先発医薬品（キサラタン[®]点眼液0.005%、以下キサラタン[®]点眼液）を1回1滴、1日1回、3カ月間以上同一処方にて単独または併用治療中の患者45例45眼が登録された。なお、本研究は患者からの同意を得た上で実施された。

患者登録時に、キサラタン[®]点眼液からラタノプロスト点眼液0.005%「わかもと」にウォッシュアウトなしで切り替えた。切り替え前および、切り替え後1カ月および3カ月の眼圧を測定した。眼圧はGoldmann圧平眼圧計を用いて測定を行い、片眼のみ点眼した場合は点眼した眼を、両眼に点眼した場合は眼圧の高い方の眼を、眼圧が同じ場合は右眼をそれぞれ対象とした。また、細隙灯顕微鏡で眼

表3 登録患者の対象疾患の内訳

疾患名	症例数	比率
原発開放隅角緑内障	6	28.6%
正常眼圧緑内障	13	61.9%
高眼圧症	2	9.5%
総計	21	100.0%

瞼、結膜、角膜所見の観察を行った。

主要評価項目は眼圧とした。統計的解析は、薬剤切り替え前と切り替え後1カ月および3カ月の計測値をpaired t-testにて比較検討し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

II 結果

登録した45例45眼のうち、試験期間を終了した症例は35例35眼、試験中止症例が10例10眼であった。また試験対象外疾患による解析除外が2例2眼、来院基準不適合による解析除外が12例12眼存在した。よって以降の主要評価解析は21例21眼（男性16例、女性5例）を対象とした。主要評価解析対象者のフローチャートを図1に示す。

試験中止症例10例の詳細を表1に示す。また、有害事象による試験中止4例の内訳を表2に示す。有害事象による中止例のうち、ラタノプロスト点眼液0.005%「わかもと」との因果関係が否定できない症例は3例存在した。試験対象外疾患2例（慢性閉塞隅角緑内障患者および閉塞隅角緑内障患者各1例）は、解析から除外した。来院基準不適合症例の12例は、定められた来院期日に来院しなかったため、解析から除外した。

解析対象患者の疾患の内訳を表3に示す。登録患者は正常眼圧緑内障を原疾患とする患者が過半数を占め（61.9%）、次いで原発開放隅角緑内障（28.6%）、高眼圧症（9.5%）の順となった。

解析対象となった21例21眼の眼圧は、切り替え前 15.6 ± 2.7 mmHg（平均±標準偏差）、切り

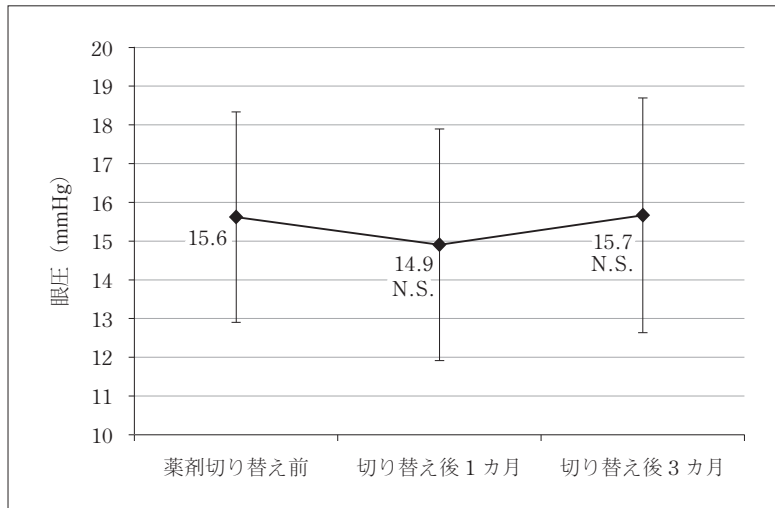


図2 解析対象全患者の薬剤切り替え前、切り替え後1カ月、3カ月の眼圧 (平均±標準偏差 n=21)

替え後1カ月 14.9 ± 3.0 mmHg, 3カ月 15.7 ± 3.0 mmHgであった(図2)。薬剤切り替え前と比較して、切り替え後1カ月、3カ月の眼圧に有意な差は見られなかった。

解析除外となった14例中1例に、また解析対象となった21例中1例に有害事象が現れた。内容はそれぞれ点状表層角膜症および眼瞼皮膚炎であったが、いずれの例も因果関係は否定された。

III 考 察

本邦におけるジェネリック医薬品は、添加物が先発医薬品と異なることが多い⁹⁾。また、生物学的同等性を示すデータも非臨床試験あるいは健康人を対象とした臨床試験であるため、ジェネリック医薬品に対しての有効性と安全性が本当に先発医薬品と同等であるかについて疑問視される場合がある⁹⁾。そのため、ジェネリック医薬品についても、適応となる患者に使用した場合での有効性および安全性の検討が求められている。

ラタノプロスト点眼液0.005%「わかもと」は、キサラタン[®]点眼液の使用添加物組成と限りなく相似したジェネリック点眼液として承認を受け発売に至っている。しかしながら、臨床において患者へ投与することで、その有効性および安全性がキサラタン[®]点眼液と同程度であるかを確認した報告は現在のところないため、今回我々は本試験を実施した。その結果、多施設前向き薬剤切り替え試験によってキサラタン[®]点眼液からラタノプロスト点眼液

0.005%「わかもと」へ薬剤を切り替えたところ、切り替えの前後で眼圧に有意な変動は示さないことが確認された。

本試験における有害事象による中止例は4例であり、このうち3例は因果関係が否定できない有害事象であった。この4例については重篤な症例はなく、投与中止後回復に至ったことから、ラタノプロスト点眼液0.005%「わかもと」は重大な副作用を及ぼすものとは考えられなかった。

キサラタン[®]点眼液の副作用については、承認時までの調査症例数402例中、副作用発現症例は107例(26.6%)、副作用発現件数は延べ142件で、その主なものは、結膜充血71件(17.7%)、眼刺激症状15件(3.73%)、そう痒感14件(3.48%)、虹彩色素沈着11件(2.74%)、眼痛6件(1.49%)、角膜上皮障害(点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん)8件(2.00%)、眼瞼炎3件(0.75%)等であったと報告されている¹⁰⁾。ラタノプロスト点眼液0.005%「わかもと」の使用中に発生した因果関係が否定できない有害事象3例は、いずれもキサラタン[®]点眼液における既知の副作用と合致していることから、これら有害事象の発生は有効成分に起因するものと考えられる。

薬物療法のアドヒアランス不良の主要な予測因子の一つに、薬物療法のコストが上げられている¹¹⁾。緑内障は、薬物療法を主とした長期間の治療が必要な疾患であるため、キサラタン[®]点眼液からの切り替えによっても眼圧下降に差がないことが確認され

たラタノプロスト点眼液 0.005%「わかもと」は、医療費負担の観点から長期間の治療に対する貢献が大きいかもしれない。しかしながら、今回の試験は3カ月間投与という短期間であり、今後はさらに長期的な調査が必要と考える。

以上より、ラタノプロスト点眼液 0.005%「わかもと」は、キサラタン[®]点眼液に比し同様の有効性を示し安全性も問題なかったことから、キサラタン[®]点眼液使用中の患者の切り替え薬剤として有用と考えられた。

参 考 文 献

- 1) 植木麻理, 川上 剛, 奥田隆章, 他: ラタノプロストの短期使用経験. あたらしい眼科 **17**: 415-418, 2000.
- 2) 横山知子, 塚本秀利, 岡田康志, 他: 緑内障の各病型に対するラタノプロストの使用成績. 新薬と臨床 **50**: 413-418, 2001.
- 3) 北澤克明, ラタノプロスト共同試験グループ: ラタノプロスト点眼液 156 週間長期投与による有効性および安全性に関する多施設共同オープン試験. 臨眼 **60**: 2047-2054, 2006.
- 4) van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, et al: Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* **112**: 1177-1185, 2005.
- 5) 本田孔土: ジェネリック医薬品の安全性は本当に担保されているのか. 日本の眼科 **78**: 1135-1138, 2007.
- 6) 池田博昭, 木平健治: ジェネリック医薬品を考える—「ゾロ」から「ジェネリック」へ—. 日本の眼科 **81**: 787-790, 2010.
- 7) わかもと製薬株式会社: ラタノプロスト点眼液 0.005%「わかもと」添付文書.
- 8) 岩瀬愛子: プロスタグランジン関連薬・ β 遮断薬系のジェネリック. あたらしい眼科 **29**: 457-466, 2012.
- 9) 吉川啓司: 眼科医を対象とした後発品および配合点眼剤に対するアンケート調査. 日本の眼科 **83**: 599-602, 2012.
- 10) ファイザー株式会社: キサラタン[®]点眼液 0.005%添付文書.
- 11) Osterberg L, Blaschke T: Adherence to medication. *N Engl J Med* **353**: 487-497, 2005.