

1日1回点眼用プロスタグランジン関連緑内障治療剤

タフルプロスト

tafluprost

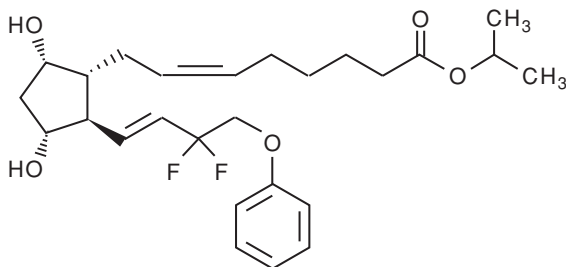
Tapros タプロスト点眼液0.0015%

Taflotan (EU)

DE-085

AFP-168

1-methylethyl(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1E)-3,3-difluoro-4-phenoxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoate



C₂₅H₃₄F₂O₅; 分子量: 452.53

[CAS-209860-87-7]

開発会社名: 旭硝子、参天製薬
緑内障・高眼圧症治療剤
プロスタノイドFP受容体作動剤

本剤は、旭硝子と参天製薬が共同開発したプロスタノイドFP受容体作動作用を有するフッ素を導入したプロスタグランジン (PG) F₂α誘導體で、緑内障・高眼圧症剤として発売した。

主な作用機序は、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進と考えられる。

PG関連薬は、緑内障・高眼圧症の第一選択薬となりつつあるが、さらにFP受容体に対する親和性が高く、強い眼圧下降作用を有する治療剤として開発した。また、従来のFP受容体作用剤は、充血や虹彩色素沈着などの副作用が報告されていることから、副作用軽減の目的でメラニン産生増加作用もスクリーニング項目に加え、本剤を見いだした。本剤は従来薬のような冷所保存の必要はなく室温保存が可能で、眼圧下降作用はより強いと推察される。そのため安全性を考慮して既存薬より低く濃度設定されている。

剤型は1mL中に15 μgを含有する水性点眼剤。添加物としてベンザルコニウム塩化物 (BAC) などを含む。適応症は緑内障、高眼圧症。副作用は、臨床試験で67.5%に認められている。主なものは、結膜充血 (31.3%)、睫毛の異常 (19.3%)、そう痒感 (17.6%)、眼刺激感 (13.5%) など、重大な副作用としては、虹彩色素沈着 (8.1%) が報告されているので十分に注意が必要である。また、類薬と同様、頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるため、患者には1日1回を超えて使用しないように指導する。

1日1回点眼する。

種々のPGF₂α誘導體を合成し、本剤を見いだした [1]。

強力な眼圧下降作用を持ち、かつ副作用が軽減されたプロスタノイド (FP) 受容体作動剤を創製するため、15,15-ジフルオロPGF₂α誘導體約100化合物を合成し、スクリーニングにより化合物を選出した (図1)。

インビトロでは、摘出ネコ瞳孔括約筋のPGF₂αによる最大収縮の50%収縮を引き起こす濃度 (EC₅₀) を指標に、カルボン酸体化合物のプロスタノイドFP受容体刺激活性 (FP活性) を調べた。

また、プロスタノイドFP受容体作動剤の副作用とされる虹彩色素沈着作用の指標として、培養B16メラノーマ細胞のメラニン産生量におよぼす影響を調べた。

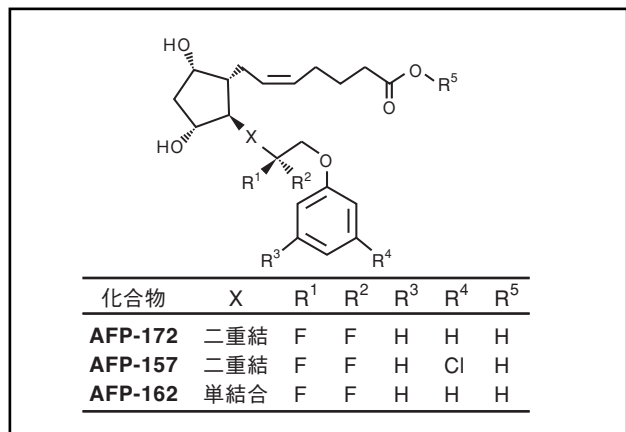


図1 主なAFP化合物の構造式

その結果、瞳孔括約筋のPGF_{2α}収縮に対するEC₅₀値は、ラタノプロストカルボン酸体13.6nM、15,15-ジフルオロPGF_{2α}誘導体のカルボン酸体AFP-172、-157、-162はそれぞれ0.6、1.9、2.4nMであった。

B16メラノーマ細胞内、培養上清中のメラニン含量は、ラタノプロストカルボン酸体10、100nMの曝露で有意に増加したが、AFP-157、-172は100μMでも変化させず、AFP-162は100μMで増加させたもののその増加量はラタノプロストカルボン酸体より少なかった。

インビボでは、ネコ点眼時の縮瞳反応を指標に各メチルエステル体のFP活性を比較した。

その結果、縮瞳作用強度はAFP-172のメチルエステル体 (AFP-169) が最も強く、AFP-172各エステル体の強度順位はAFP-169 = AFP-168 (イソプロピルエステル体) > AFP-175 (エチルエステル体) であった。

これらAFP-172の各エステル体を正常眼圧カニクイザルに1日1回5日間点眼した結果、イソプロピルエステル体の本剤 (AFP-168) は0.001~0.005%の点眼1日目より眼圧を有意に下降させ、3、5日目は下降幅がさらに増加した。

本剤の眼圧下降作用は24時間持続し、0.0025%以上ではラタノプロスト0.005%と比べ強力、かつ持続的であった。

以上、本剤は強力な眼圧下降作用を有し、長期点眼でも眼局所の色素沈着を引き起こす可能性が低いことが示された。

本剤は、Witting縮合反応を介する経路で合成した [2]。

二環式カルバルデヒド (1) とジメチルホスホネート (2) のWitting縮合反応で出発し、アダクト化合物 (3) のフッ素付与→水酸化→還元→ホスホニウム塩縮合を経てプロスタグランジンF_{2α}誘導体を生成した (図2)。

本剤の薬理作用は次のとおりである [3]。

①眼圧下降作用

正常眼圧サルへの片眼単回点眼で、本剤は0.00002~0.0025%で用量依存的に眼圧を下降させ、0.0005、0.0025%群は基剤群との有意差に達し、下降幅はそれぞれ2.1、3.2mmHgであった。

ラタノプロストは0.005%で有意差に達し、下降幅は2.2mmHgであった。

レーザー誘発高眼圧サルへの単回片眼点眼で、本剤は0.0025、0.005%で基剤群より眼圧を有意に下降させ、下降幅はそれぞれ12.9、11.5mmHgであった。

ラタノプロスト0.005%群は基剤群との有意差に達しなかった (下降幅10.4mmHg)。

正常眼圧サルへの片眼反復点眼で、本剤は0.001~0.005%1日1回5日間で眼圧を下降させ、最大下降幅は経時的に増大、3日目にプラトーに達した。いずれの濃度でもトラフ眼圧は基剤群より有意に下降した。

ラタノプロスト0.005%群も基剤群より有意に下降したが、下降幅の経時的増大やトラフ眼圧の下降は認められなかった。

②作用機序

本剤の眼圧下降作用のメカニズムは総房水流量の増加で、ぶどう膜強膜経路からの房水流出を増加させ、房水産生量を変化させないことが示された。

正常眼圧サルへの本剤0.005%1日1回3日間、または4~5日間の片眼点眼で、フルオロフォトメトリー法における房水産生量の対照眼に対する比は1.10と変化しなかったが、マレイン酸チモロール0.25%群では0.77と有意に低下した。

[¹²⁵I]、または [¹³¹I] 標識アルブミン水溶液局所灌流法におけるぶどう膜強膜経路からの房水流出量は、対照眼に対する比が1.65と有意に増加した。

PGF_{2α}イソプロピルエステル0.02%群は増加傾向にとどまった (対照眼比2.31)。

2-レベル定圧灌流法における総房水流出量の対照眼に対する比は、本剤0.005%群、塩酸ピロカルピン1%群はそれぞれ1.33、2.84と有意に増加し、PGF_{2α}イソプロピルエステル0.02%群 (対照眼比1.15) は差がなかった。

本剤の眼圧下降作用は次のとおりである [4]。

本剤脱エステル体のプロスタノイドFP受容体に対する親和性はウノプロストンより1700倍、ラタノプロストより12倍高く、Ki値は0.4nMであった。

正常眼圧サルに本剤を単回点眼した結果、0.0005%以上の濃度で眼圧が有意に下降した。1日1回5日間反復点眼では3日目まで経日的に眼圧が下降した後、プラトーに達し、ラタノプロストが作用を示さないトラフ時 (点眼24時間後) でも有意な下降作用が維持した。

サルのレーザー誘発高眼圧症モデルでは、本剤0.0025%以上の濃度で有意な下降が認められた。

本剤0.005%の最大眼圧下降作用は、同濃度のラタノプロストと同程度であった。

本剤は、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出量を増加させることで眼圧を下降させることが示唆された。

培養メラノーマ細胞を本剤脱エステル体に曝露し

た結果、メラニン産生量は100 μ Mでも変化しなかったが、ラタノプロスト脱エステル体は100 μ Mで有意に増加させた。

ヒト培養結膜細胞に対する本剤の作用を調べた[5]。

ヒト培養結膜細胞の形態や活性におよぼす本剤の影響は、ラタノプロストより大きく、チモロールと同等以下であった。

24時間曝露後の細胞形態にはラタノプロスト>本剤>チモロールの順に影響が認められ、本剤は中程度に凝縮、変形させた。

本剤曝露後の細胞数はラタノプロスト、チモロー

ル群と有意差がなかった。

WST-8反応後の細胞活性は本剤とチモロールで差はなかったが、ラタノプロスト群は有意に低下した。

本剤のプロスタノイドFP受容体アゴニスト活性を調べた[6]。

本剤のFP受容体アゴニスト活性はラタノプロストより強力であった。

本剤カルボン酸体のAFP172は、ネコ虹彩括約筋をEC₅₀値0.5nMで収縮させた。ラタノプロストカルボン酸体のEC₅₀値は13.6nMであった。

麻酔ネコ点眼での本剤の縮瞳作用もラタノプロストより強力であった。

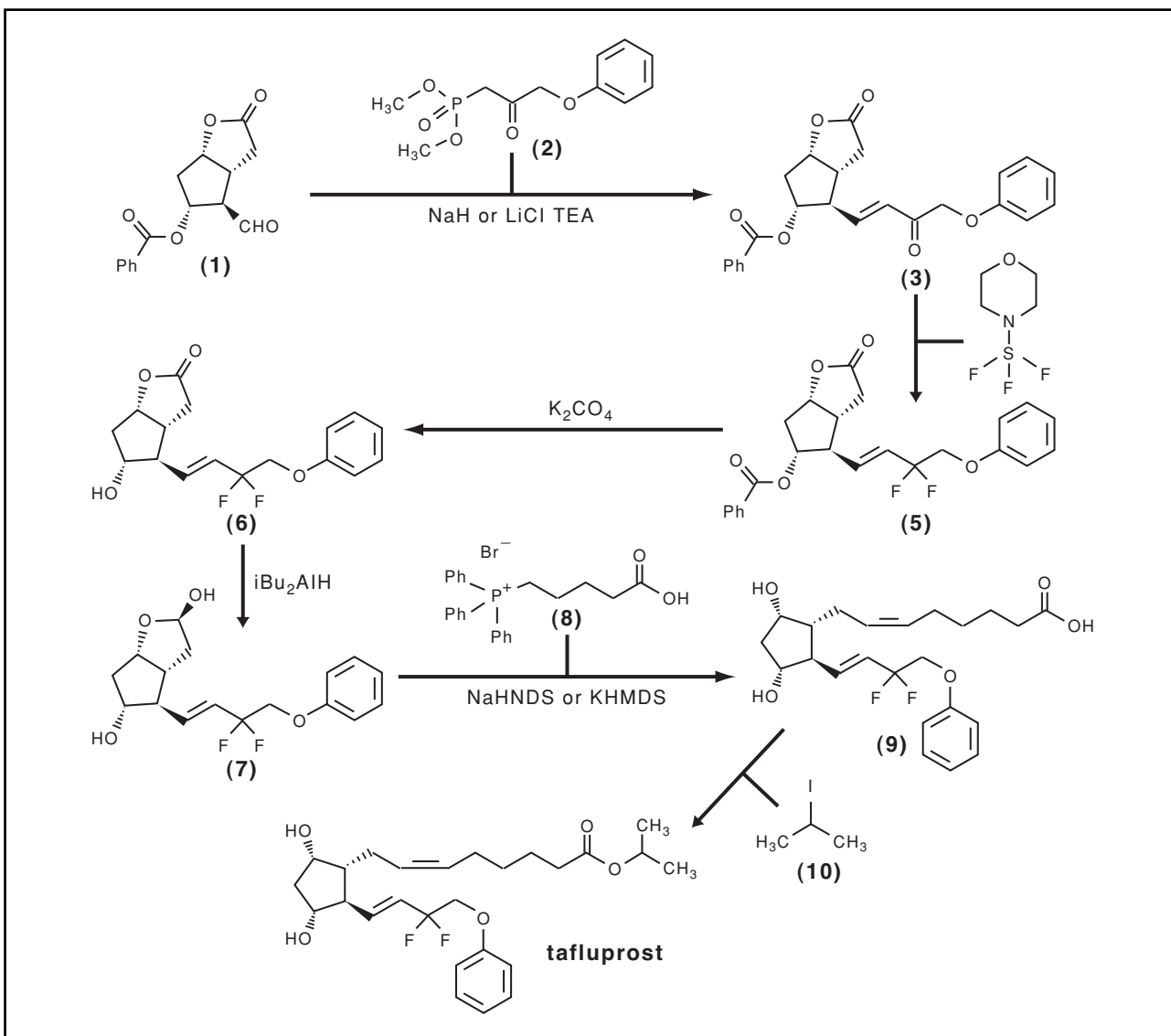


図2 タフルプロストの合成経路

二環式カルバルデヒド (1) とメチルホスホネート (2) の反応で得られたアダクト化合物 (3) に、三フッ化硫黄ホルホリノ (4) を用いてフッ素付与した。得られた二フッ化化合物 (5) の安息香酸エステル基を加水分解し、得られた水酸化化合物 (6) のラクトン部分を還元、ラクトール (7) とホスホニウム塩 (8) の縮合反応によりPGF₂ α 誘導体 (9) とした。ヨウ化イソプロピル (10) とDBUにより (9) をエステル化し、イソプロピルエステル体の本剤を得た。

覚醒正常眼圧サルで、眼内圧 (IOP) 下降作用は本剤0.0005%とラタノプロスト0.005%が同等であったが、その作用持続時間は本剤の方が長く、点眼8時間後まで有意な下降が持続した。

B16メラノーマ細胞は、ラタノプロスト1~100nMの曝露でメラニン含量が増加したのに対し、本剤は100nMでも増加させなかった。

マウスでの眼圧下降作用を既存PG誘導体と比較した [7]。

点眼後24時間のIOP時間-曲線下面積 (AUC) の解析で、最大下降量が最も大きかったのは本剤0.015% (-5.5mmHg) で、次いでラタノプロスト0.005%、トラボプロスト0.004%、イソプロピルウノプロストン0.12% (各-3.9、-3.8、-2.0mmHg) であった。

本剤0.005%点眼時のIOPは、3、6、9時間後でラタノプロスト0.005%より低く、2、3、6時間後でウノプロストン0.12%より低かったが、トラボプロスト0.004%との有意差はなかった。

サル眼圧におよぼす本剤の作用をラタノプロストと比較した [8] [9]。

正常眼圧サルへの本剤0.0025%、点眼のIOP下降量 (3.1mmHg) はラタノプロスト0.005% (2.1mmHg) より大きく、高眼圧サル (各11.8、9.5mmHg) でも同様であった。

IOP下降の持続時間は本剤の方が長く、点眼8時間後まで持続した。

本剤のIOP下降作用のメカニズムは既存PG誘導体と同様、ぶどう膜強膜流量の増加であった。

ネコ眼圧および網膜循環に対する本剤の作用を調べた [10] [11]。

麻酔・人工呼吸下ネコ片眼に本剤0.0025%を点眼した結果、30、60分後のIOP低下量 (低下率) はそれぞれ2.9、3.9mmHg (16.1、21.0%) で、点眼前値と比べ有意に下降した。

レーザードプラー法で測定した30、60分後の網膜血流量はそれぞれ20.7、18.8%増加し、血流速度は17.4、13.7%、血管直径は1.0、2.4%増加した。

以上、本剤はネコの網膜血流を増加させ、眼圧を下降させることが示された。

ウサギ視神経乳頭血流におよぼす本剤の作用を調べた [12]。

本剤0.0015%の28日間反復点眼で、視神経乳頭血流量が持続的に増加した。

レーザー-speckle法での散乱光強度分布を示す

SBR (squared blur rate) を指標とする血流量は、14日目の点眼直前、30、60分後にそれぞれ8.7、8.7、10.3%増加し、28日目の上記3時点では11.9、12.2、16.1%増加した。

ラタノプロスト0.005%、トラボプロスト0.004%群では、28日目の点眼60分後にそれぞれ6.1、4.2%増加した。

ウサギ眼血流障害に対する本剤の効果を調べた [13]。

ウサギ視神経乳頭血流のレーザースペックル法でのSBR値は、エンドセリン-1 (ET-1) の硝子体内投与120分後に基準値の78.7%に低下したが、本剤0.0015%はET-1投与の120、240分前の点眼でSBR値の低下を有意に抑制した。

ラタノプロスト0.005%、トラボプロスト0.004%はET-1投与120分前の点眼では有意に抑制したものの、240分前の点眼では効果がなく、本剤の方が作用持続性にすぐれた。

ウサギ毛様動脈血管平滑筋におよぼす本剤の作用を調べた [14]。

本剤は、摘出毛様動脈の高カリウム、ヒスタミン誘発収縮を濃度依存的に抑制した。

その弛緩作用はヒスタミン誘発収縮標本の方が強力で、また、インドメタシンやNO合成酵素阻害剤L-NAMEの影響を受けなかったことから、内皮に依存しない機序が示唆された。

また、本剤の眼圧下降作用に重要とされる代謝物AFP172の毛様動脈弛緩作用は、未変化体より有意に低かった。

本剤の神経細胞保護作用を調べた [15]。

培養ラット新生児網膜神経細胞で、本剤はグルタミン酸誘発細胞死を抑制し、そのメカニズムは細胞内カルシウム濃度上昇の抑制と考えられた。

グルタミン酸処理で細胞生存率は58~68%低下したが、本剤の活性本体であるカルボン酸体は10nM以上で濃度依存的に生存率を回復させ、100nMでの回復率は51.7%であった。

トラボプロスト、またはラタノプロストの活性本体であるカルボン酸体は、100nMでの回復率がそれぞれ25.0、16.8%であった。

本剤は、グルタミン酸処理後の細胞内カルシウム濃度を低下させた。

フェーズ I 試験 [3]

日本人健康成人男性8名に本剤0.0001、0.0005、

0.0025、0.005%、またはプラセボを1日目1日1回、2日目1日2回点眼した。

その結果、未変化体、カルボン酸体の血漿中濃度は1名を除きいずれの測定時点でも定量限界未満であった。

点眼24時間後の眼圧下降作用は0.0025、0.005%群（各下降幅-2.9、-2.2mmHg）が0.0001、0.0005%群（-1.4、-1.4mmHg）より強力で、持続性が認められた。

最大下降幅は0.0001、0.0005、0.0025、0.005%群それぞれ-3.1、-2.8、-3.7、-4.5mmHg（各点眼1日目の4、2、12、12時間後）であった。

群間比較では、0.005%群（最高濃度）と0.0001%群（最低濃度）との間で、1日目の点眼12時間後、および2日目の点眼4時間後に有意差が認められた。

日本人健康成人男性26名に本剤0.0025、0.005%、またはプラセボを1日1回7日間反復点眼した。

その結果、未変化体、カルボン酸体の血漿中濃度は1名を除きいずれの測定時点でも定量限界未満であった。

0.005%群の眼圧下降作用はいずれの測定時点でもプラセボ群との有意差に対し、基準値からの最大下降幅は-4.7mmHg（1日目点眼8時間後）であった。

健康人眼血流におよぼす本剤の作用を調べた^[16]。

健康男性12名の右眼に本剤0.0015%、塩酸ブナゾシン0.01%を単回点眼した結果、網膜血流量（RBF）が同程度に増加した。

レーザードップラー眼底血流計で、血流速度は本剤群の4時間後、血管径はブナゾシン群の1時間後に有意に増加した。

視神経乳頭の血流量は両群とも変化はなかったが、傍乳頭網膜の血流量は本剤群の1時間後、ブナゾシン群の4時間後に有意に増加し、両群間の有意差はなかった。

眼圧の有意な下降は本剤群の4時間後、ブナゾシン群の1、4時間後に認められたが、両群とも眼灌流圧は変化しなかった。

A.Suttonらは、健康日本人男性および他の人種の健康男性に対しフェーズⅠ試験を行った^[17]。

非日本人49名、日本人27名に対する2試験を同一施設で実施し、本剤0.0025、0.005%、ラタノプロスト0.005%、またはプラセボを1回1滴、1日1回7日間点眼した。

その結果、非日本人では4群すべてでIOPが点眼前値より有意に下降し、本剤0.005%群のIOP低下量はラタノプロスト、プラセボ群より有意に大きかった。

日本人では点眼前値より有意に下降したのは本剤

0.005%群のみであったが、各群間の有意差はなかった。

人種にかかわらず本剤の忍容性は全般に良好で、安全性に問題はなかった。重篤な有害事象はなく、有害事象による中止例もなかった。

フェーズⅡ試験^[3]

フェーズⅡ用量反応試験では、原発開放隅角緑内障または高眼圧症患者を対象として、プラセボ点眼液を対照に0.0003、0.0015、0.0025%（各低、中、高用量）点眼液（1日1回、1回1滴、4週間点眼）の眼圧下降作用の用量反応性および安全性を多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討した。

その結果、有効性解析対象（PPS）は103例（本剤低、中、高用量群各29、26、23例、プラセボ群25例）で、主要評価項目である点眼終了時の朝点眼前の眼圧は、プラセボ群と比べ本剤全群が有意に下降し、基準値からの変化値はプラセボ群-3.2mmHg群、本剤低、中、高用量群それぞれ-5.1、-5.3、-6.0mmHgであった。

副次評価項目である2、4週後の眼圧も本剤全群がプラセボ群と比べ有意に低下し、本剤群は2週後から終了時と同等の下降幅を示した。

安全性解析対象は全110例で、副作用は本剤低用量群31.0%（9/29）、中用量群32.1%（9/28）、高用量群46.2%（12/26）、プラセボ群11.1%（3/27）に認められた。

本剤群の主な眼副作用は、結膜充血（各6、5、9例）、眼そう痒症（1、3、6例）、眼異常感（1、3、2例）、眼刺激（低、中用量群各2、5例）、および眼痛（高用量群3例）であった。プラセボ群は眼刺激（2例）のみであった。

臨床検査値異常は、プラセボ群のAST・ALT・ γ -GTP・LDH上昇（1例）、本剤高用量群の γ -GTP上昇（1例）であった。

本剤の至適用量は0.0015%（中用量）と決定した。

フェーズⅢ試験

正常眼圧緑内障患者94例に対するプラセボ対照の無作為化二重盲検試験を行った^[3]。

本剤0.0015%、またはプラセボを1日1回（午前10時）、1回1滴4週間点眼した。

その結果、有効性解析対象（FAS）は本剤群48例、プラセボ群42例で、主要評価項目である点眼終了時の朝点眼前の眼圧は、プラセボ群と比べ本剤群が有意に下降し、基準値からの変化値はそれぞれ-1.4、-4.0mmHg、群間差は-2.60mmHgであった。

副次的評価項目である投与2→4週後の眼圧実測値は本剤群14.3→13.8mmHg、プラセボ群16.9→16.4mmHg、眼圧変化値はそれぞれ-3.4→-3.9、-0.9→-1.4mmHgでいずれも有意差が認められた。

安全性解析対象全94例中、副作用は本剤群51.0% (25/49)、プラセボ群8.9% (4/45) に認められた。

主な眼副作用は、結膜充血 (本剤群13例、プラセボ群0例)、眼そう痒症 (各6、2例)、眼刺激 (各4、2例)、眼充血 (各5、0例)、眼の異物感 (各1、2例)、羞明 (各2、0例)、眼痛2例 (各1例) などであった。

臨床検査値異常は、本剤群2.0% (1/49例)、プラセボ群2.2% (1/45例) に認められ、本剤群の1例に因果関係が否定できない好酸球上昇が認められた。

細隙灯検査所見で本剤群においてベースラインと比較して眼球結膜充血、眼瞼結膜充血にスコア変動が認められた。

桑山らは、原発開放隅角緑内障、高眼圧症患者125例に対するラタノプロスト対照の検証的フェーズⅢ試験を行った^[18]。

試験期間は2004.5～2005.5。試験機関は北大・眼など全国30施設であった。

本剤0.0015%、ラタノプロスト0.005%を1日1回 (午前10時)、1回1滴4週間点眼した。

その結果、PPS解析対象は本剤群46例、ラタノプロスト群51例で、主要評価項目である治療4週後の眼圧変化値はそれぞれ-6.6、-6.2mmHg、本剤群のラタノプロスト群に対する非劣性が検証された。

副次評価項目である治療2週後の眼圧変化値 (各-6.6、-5.9mmHg) も同様に非劣性が検証された。

治療4週時の眼圧下降率が20%以上であった症例の割合 (80.4、70.6%)、30%以上であった症例の割合 (39.1、31.4%) はいずれも同等で、両群間に有意差はなかった。

安全性解析対象は本剤群55例、ラタノプロスト群54例で、副作用はそれぞれ40.0% (22例)、48.1% (26例) に認められた。

結膜充血・眼充血 (各27.3、18.6%)、眼そう痒症 (9.1、11.1%)、眼刺激 (7.3、18.5%) など眼副作用が多く、眼以外の副作用は本剤群で下痢、紅斑、頭痛 (各1.8%)、ラタノプロスト群で好酸球増加 (1.9%) であった。

副作用は本剤群の2例 (3.6%) が中程度であった以外はすべて軽度であった。

臨床検査値異常は本剤群1例 (1.8%) の好酸球増加、ラタノプロスト群6例 (11.1%) の単球上昇、LDH上昇、好酸球・尿糖増加などであった。

長期投与試験

原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障、色素緑内障、または高眼圧症患者351例に対する長期投与試験を行った^[3]。

本剤0.0015%を1日1回 (午前10時)、1回1滴28週間点眼し、同意症例はさらに28週間延長し、計52週間点眼した。

その結果、有効性解析対象は346例で、主要評価項目の眼圧変化値の推移は、すべての評価時点で基準値との有意差に達し、基準値別の12→28→52週時の変化は、コホート1 (基準値22～34mmHg) では-6.7→-6.1→-6.9mmHg、コホート2 (同16～21mmHg) では-3.8→-3.4→-4.0mmHgであった。

安全性解析対象は全351例で、副作用は74.4% (261例) に認められた。

主に眼症状で、睫毛成長 (92例)、眼そう痒症 (60例)、結膜充血 (57例)、眼充血 (56例)、眼刺激 (52例) などであった。

臨床検査値異常はカリウム上昇 (8例)、尿蛋白上昇 (7例)、AST上昇 (5例)、ALT上昇 (4例)、白血球減少 (4例) などであった。

血圧や脈拍数のほか、細隙灯顕微鏡検査所見、矯正視力、または視野MD値に長期投与で問題となる変動は認められなかった。

文 献

- [1] 日本眼薬理学会 (23回)58(2003.9) 参天・研究開発セ松本雄ら-15,15-ジフルオロプロスタグランジンF_{2α}誘導体の眼圧下降剤への応用: [製法]
- [2] Tetrahedron Lett 45(7)1527-1529(2004.2.9) Matsumura Y.-Synthesis of the highly potent prostanoid FP receptor agonist, AFP-168: A novel 15-deoxy-15,15-difluoroprostaglandin F_{2α} derivative: [製法]
- [3] 新薬承認審査報告書
- [4] 日本緑内障学会 (14回)91(2003.9) 参天・研究開発セ原英彰-新規プロスタグランジン点眼薬DE-085の眼圧下降作用について: [総説]
- [5] 日本眼科学会 (112回)P-171(2008.4) 岐阜大 川瀬和秀ら-ヒト培養結膜細胞に及ぼすタフルプロスト点眼薬の影響: [薬理試験]
- [6] Biol Pharm Bull 26(12)1691-1695(2003.12) Nakajima T.-New fluoroprostaglandin F_{2α} derivatives with prostanoid FP-receptor agonistic activity as potent ocular hypotensive agents: [薬理試験]
- [7] Invest Ophthalmol Vis Sci 46(6)2006-2011(2005.6) Ota T.-Prostaglandin analogues and mouse intraocular pressure: Effects of tafluprost, latanoprost, tra

voprost, and unoprostone, considering 24-hour variation : [薬理試験]

- [8] Exp Eye Res 78(4)767-776(2004.4) Takagi Y. - Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug : [薬理試験]
- [9] ARVO 2003 (米眼科学会) : Abst4407(2003.5) Takagi Y. - Potent intraocular pressure reducing effects of AFP-168, a new prostanoid FP receptor agonist : [薬理試験]
- [10] ARVO 2004 (米眼科学会) : Abst2340(2004.4) Izumi N. (Asahikawa Med Coll) - DE-085 Increases Retinal Blood Flow : [薬理試験]
- [11] 日本眼科学会 (108回)P209(2004.4) 旭川医大・眼 泉直宏ら - DE-085点眼により網膜血流量は増加する : [薬理試験]
- [12] 日本眼薬理学会 (27回)Abst21(2007.9) 参天・研究開発セ 赤石貴浩ら - 新規プロスタグランジン点眼薬タフルプロストの家兎視神経乳頭血流に及ぼす影響 : [薬理試験]
- [13] ARVO 2008 (米眼科学会) : Abst4604(2008.4-5) Kura shima H. (Santen) - The Effect of Prostaglandins on Endothelin-1-Induced Impairment of Ocular Blood Flow in Rabbits : [薬理試験]
- [14] 日本緑内障学会 (17回)O2-III-2-6(2006.9) 秋田大 澤田有ら - タフルプロストのウサギ毛様動脈血管平滑筋に対する作用 : [薬理試験]
- [15] 日本眼薬理学会 (27回)Abst27(2007.9) 参天・研究開発セ 小谷敬子ら - グルタミン酸誘発細胞死に対する新規プロスタグランジンF2 α 誘導体タフルプロストの保護作用 : [薬理試験]
- [16] 日本眼薬理学会 (111回)O2-120(2007.4) 旭川医大 高橋淳士ら - 新しいプロスタグランジン点眼液タフルプロストは健常者の眼血流を増加させる : [臨床薬理試験]
- [17] 5th Int Glaucoma Sympo (国際緑内障シンポジウム) : Abst66(2005.3-4) A. Sutton (Royal Surrey Country Hosp, UK) - Safety, Tolerability and Pharmacodynamics of Tafluprost, a Novel Prostanoid FP-Receptor Agonist : Phase I Studies in Healthy Non-Japanese and Japanese Volunteers : [臨床第I相試験]
- [18] あたらしい眼科 25(11)1595-1602(2008.11) 大阪厚生年金病・眼 桑山泰明ら - 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 : [臨床第III相試験]

特許公開 : 2003-321442

● 解説

本剤は、2008年10月16日に承認取得、12月12

日に薬価収載され、12月16日に発売した。

4番目のPG関連薬 ピーク時100億円超

参天製薬では初年度売上高6億3600万円(患者数1万1000人)、発売10年目のピーク時103億6800万円(1万8000人)と予測している。国内の緑内障患者は約300万人。ほとんどが40歳以上で、40歳以上の20人に1人が発症する。

本剤の活性代謝物(タフルプロストカルボン酸体)が、プロスタグランジン受容体のサブタイプの一つで、眼圧下降作用に密接に関連するプロスタノイドFP受容体に作用して、ぶどう膜・強膜流出経路からの房水流出を促進し、強力かつ安定した眼圧降下作用を示す。緑内障に使用されるPG関連薬としては、すでにラタノプロスト(商品名・キサラタン)、イソプロピルウノプロストン(商品名・レスキュラ)、トラボプロスト(商品名・トラバタンズ)が発売されており、本剤は4製剤目となる。

旭硝子が得意とするフッ素化学を中心とする有機合成技術およびドラッグデザイン力と、参天製薬の製剤技術開発力を融合したもので、製剤化と臨床開発などを参天製薬が、原体の製造開発を旭硝子が担当する。生産・販売は参天製薬が行う。

参天製薬は、2006年7月31日に国内で申請した。

欧で先行発売、米も検討

2000年英でフェーズIを実施、完了したため2001年11月16日、参天製薬の米子会社であるサンテンがフェーズIIに入ると発表、3極同時開発に入った(表1)[日刊薬業 2006.5.12、化学工業日報 2001.11.7、日経産業新聞 2001.11.7]。

フィンランドのフェーズIIIでは、ラタノプロスト0.005%点眼液に対する非劣性を調べた結果、プロスタグランジン系に期待される強い眼圧下降作用は見られるものの、主要評価項目ではラタノプロストに対する非劣性を統計的に確認することができなかった。

参天製薬は2007年4月3日、子会社サンテン・オイ社が英、仏、独、仏など欧13カ国で販売承認申請したと発表した。2008年3月19日、欧での審査が終了し、審査調整国の独より承認勧告を受けた。2008年4月30日、デンマークで欧最初の承認を取得したと発表した。その他、独、オーストリア、フィンランド、チェコ、スウェーデンで承認済み、2008年6月独で発売した。オランダでも2008年9月までに承認された。

米ではフェーズIIIの段階にあり、事業化を検討した上で申請するかどうかを決定する。韓国では2007年11月に申請し、中国ではフェーズIIIの段階にある。

表1 タフルプロストの海外での試験成績

開放隅角緑内障または高眼圧症患者に対するラタノプロスト0.005%点眼剤対照の国際フェーズIIパイロット試験で、本剤0.0015%点眼剤の眼内圧 (IOP) 下降作用、安全性を解析した。

38例に本剤、またはラタノプロストを6週間点眼し、36例 (各群18例) が完了した。

点眼終了時 (42、43日目) のIOPは両群間に有意

差はなく、昼間IOPの下降率は両群ともに33%で、7日目にはすでに最大に達していた。

両群とも点眼後のIOPは少なくとも24時間は安定して維持され、36時間以降に緩徐に上昇しはじめた。

有害事象は両群ともに極めて少なく、結膜充血も比較的少なく軽度であった。

(ARVO 2006 (米眼科学会) : Abst447(2006.4-5))