

\*\*\*\*\*  
 \*  
 \*  
 \* **高知大学学位授与記録** \*  
 \*  
 \*  
 \*\*\*\*\*

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

**目 次**

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
甲総医博第81号	坂本 恵美	Evaluation of offset of conjunctival hyperemia induced by a Rho-kinase inhibitor; 0.4% Ripasudil ophthalmic solution clinical trial  (Rhoキナーゼ阻害薬による結膜充血消失時間の評価：0.4%リパスジル点眼液臨床試験)	1

氏名(本籍) 坂本 恵美 (愛知県)

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 甲総医博第81号

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位授与年月日 令和元年7月16日

学位論文題目

Evaluation of offset of conjunctival hyperemia induced by a Rho-kinase inhibitor; 0.4% Ripasudil ophthalmic solution clinical trial

(Rhoキナーゼ阻害薬による結膜充血消失時間の評価: 0.4%リパスジル点眼液臨床試験)

発表誌名

Sci Rep. 2019 Mar 6;9(1):3755. doi: 10.1038/s41598-019-40255-9. 平成31年3月6日

審査委員 主査 教授 宮村 充彦  
副査 教授 兵頭 政光  
副査 教授 佐藤 隆幸

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名

坂本 恵美

## 論 文 題 目

Evaluation of offset of conjunctival hyperemia induced by a Rho-kinase inhibitor; 0.4% Ripasudil ophthalmic solution clinical trial

(Rho キナーゼ阻害薬による結膜充血消失時間の評価:0.4% リパスジル点眼液臨床試験)

### (論文要旨)

▶【背景】緑内障は、失明原因の第1位であり、進行性の視神経障害を生じる疾患である。未だ多くの緑内障患者が不可逆的な視野・視力障害に苦しんでいる。緑内障は多因子疾患で、加齢、家系、近視、低脊髄圧などが緑内障の進行に関与することが知られているが、最も重要な危険因子は眼圧である。眼圧とは、眼球内を満たしている眼内液の圧力を指す。毛様体から産生される房水は、後房から瞳孔縁を通過して前房に入り、線維柱帯・シュレム管を経て強膜の静脈へ流れ、眼外の血管へ流出する(主流出路)。一部の房水は虹彩から毛様体筋組織の間を通過し脈絡膜上腔から強膜外へ流出する(副流出路)。房水の産生・流出が一定であると眼圧は正常に保たれるが、房水流出経路のいずれかに障害があると眼圧が上昇する。眼圧の値により分類すると、緑内障は、高眼圧を呈する型と、眼圧が正常範囲内の型に大別される。いずれの病型でも眼圧を下降させることが、現時点では進行を抑える唯一の有効な治療である。

これまで、眼圧下降を目的として、房水産生を抑制するβ遮断薬や副流出路の房水流出を促進するプロスタグランジン(PG)関連薬など様々な緑内障治療点眼薬が開発されてきた。2001年には、Rho キナーゼ(ROCK)阻害薬が平滑筋細胞の収縮を阻害し、線維柱帯およびシュレム管に直接作用して主流出路からの房水流出を促進し、眼圧を下げる事が報告された。2002年に興和株式会社(名古屋)が選択的 ROCK 阻害点眼薬リパスジル(K-115)の研究開発を開始し、2006年に第1相臨床試験が行われた。2014年に0.4%リパスジル点眼液(グラナテック®点眼液 0.4%)が日本国内における製造販売を承認された。

リパスジル点眼液の第1相臨床試験では、50人の健常対象者に異なる濃度(0.05%、0.1%、0.2%、0.4%および0.8%)を点眼し、点眼後の眼圧や有害事象の発現について検討が行われた。その結果、点眼1~2時間後に眼圧は下降したが、点眼30分後全ての濃度において、被験者の半数以上に軽度の結膜充血が認められた。結膜充血は、0.8%を除いた各濃度の点眼後4時間以内に自然消退したと報告されている。第2相、第3相臨床試験においても、結膜充血が最も頻度の高い有害事象であった。

販売後も、リパスジル点眼液により誘発される結膜充血について、健常者を対象にした臨床試験が報告されてきた。しかしながら、実臨床に即した研究、すなわち、PG関連薬あるいはβ遮断薬などの緑内障治療点眼薬を使用した緑内障症例において、リパスジル点眼液により誘発される結膜充血の程度ならびに経時変化についての報告はない。

【目的】緑内障治療点眼薬を使用している緑内障患者にリパスジル点眼液を追加処方する症例を対象として、リパスジル点眼液により誘発される結膜充血の消失時間および結膜充血スコア・充血解析値・眼圧の経時変化とそれぞれの相関について検討すること。

【対象及び方法】高知大学倫理委員会の承認(承認番号 27-75)を得て、広島大学、ツカザキ病院との多施設、前向き、介

### (備考)

論文要旨は、和文1,500字程度にまとめるものとする。

なお、用紙はA4版とし、適宜補充して差し支えない。



# 学位論文要旨

入、販売後臨床試験を実施した。実施期間は、2015年9月16日～2017年6月末とした(UMIN登録:000019565、2015年10月30日)。

〈対象〉すでに緑内障治療点眼薬を使用している開放隅角緑内障と高眼圧症の成人患者で、リパズジル点眼液の追加処方が必要な症例を対象とし、目標症例数は50例とした。

〈方法〉リパズジル点眼前と点眼後10分、60分、90分、120分および180分の時点で、細隙灯顕微鏡を用い前眼部を写真撮影し、同時に眼圧を測定した。撮影画像は3人の眼科医により結膜充血の程度を臨床的にスコア化した。さらに、充血解析ソフトを使用し3人の解析者が撮影画像の充血解析値を算出した。眼圧は、アイケア(Icare®TA01i)を使用し測定した。

主要評価項目:臨床的な結膜充血スコア評価基準に従い、結膜充血消失時間の中央値および95%信頼区間を探索すること。充血消失とは、点眼前の臨床スコアに戻ることと規定した。

副次評価項目:臨床的な結膜充血スコア、結膜充血解析ソフトを用いた充血解析値、眼圧の経時変化の3項目について、リパズジル点眼10分後～180分後までの各時点の値から点眼前の値を差し引いた値の平均値 $\pm$ SDを比較し、測定時点間の差について統計解析を行うこと。点眼前から点眼後の各時点について、臨床的な結膜充血スコアと充血解析値の相関、さらに臨床的な結膜充血スコアの増加度と眼圧下降度の相関について統計解析を行うこと。

【結果】2015年9月16日から2017年6月30日の期間に緑内障患者50症例が参加した。

主要評価項目:登録症例50例中8例は、リパズジル点眼前と比較して、点眼後に臨床スコアの増加が認められず、充血が誘発されていないと判断し除外した。したがって、主要評価項目に関して、対象症例は42例(男性16例、女性26例)であり、平均年齢は67.7歳であった。臨床スコア評価によるリパズジル点眼後の結膜充血消失時間の中央値は点眼後90分で、95%信頼区間は点眼後60～120分であった。

副次評価項目:対象症例50例における充血の臨床スコア評価、充血解析値及び眼圧について、点眼後の各値を点眼前の値と比較検討した。

臨床スコアは、点眼前と比較して点眼10分後、60分後および90分後で有意に増加し、点眼10分後に比べて、60分後、90分後、120分後および180分後のすべての時点で有意に減少した。臨床スコアが底値となったのは、点眼120分後であった。充血解析値は、点眼前に比べて点眼10分後に有意に増加し、点眼10分後と比して、60分後、90分後、120分後および180分後において有意に減少した。充血解析値の底値は、点眼180分後であった。眼圧は、点眼前に比べて点眼60分後、90分後、120分後および180分後のすべての時点で有意に下降した。眼圧の底値は、点眼90分後であった。

臨床スコアと充血解析値の相関は、単調増加の傾向があり、有意差が認められた。臨床スコアの増加度と眼圧下降度の間には、有意な相関傾向は認められなかった。




【考察】点眼薬により誘発される結膜充血は、点眼薬に対するアドヒアランスに影響する重要な因子である。本研究結果から、健常者と同様に緑内障症例においても、リパズジル点眼後に誘発される充血は点眼後早期に出現し2時間以内に消失する、いわゆる一過性の頻度が高いことが明らかとなった。

販売後の健常者を対象とした臨床試験では充血の出現が100%であったという報告と比較して、今回の研究では、リパズジル点眼後の結膜充血は84%と若干低かった。本研究では、点眼前より臨床スコアが増加する事を結膜充血の誘発と規定した。リパズジル点眼前に、すでに処方されている緑内障治療点眼薬の影響で結膜充血が誘発されており、結膜充血程度の増加が軽微であった可能性が考えられる。実際、本研究では、点眼前の臨床スコアと充血解析値が、健常者の報告と比較して高く、先行点眼薬の影響と考えられた。

また、充血の消失については、点眼後1時間以内に消失した群が最も多く、80%以上が2時間以内に消失した。ただし、充血が3時間以上残存した症例も認められた。点眼後1時間以内に充血が消失した群と点眼後3時間以上充血が残存した群で、先行点眼薬の割合を比較したところ、前者ではPG関連薬単独治療例の比率が高く、後者では $\beta$ 遮断薬含有点眼薬の使用比率が有意に高かった。このことから、 $\beta$ 遮断薬はリパズジルが誘発する結膜充血の消失遅延に関与する可能性が示唆された。



## 論文審査の結果の要旨

	氏 名	坂本 恵美
審 査 委 員	主 査 氏 名	宮村 充彦 
	副 査 氏 名	兵頭 政光 
	副 査 氏 名	佐藤 隆幸 

題 目 Evaluation of offset of conjunctival hyperemia induced by a Rho-kinase inhibitor; 0.4% Ripasudil ophthalmic solution clinical trial (Rho キナーゼ阻害薬による結膜充血消失時間の評価)

著 者 Emi Sakamoto, Waka Ishida, Tamaki Sumi Tatsuma Kishimoto, Kentaro Tada, Ken Fukuda, Tsuyoshi Yoneda, Hajime Kuroiwa, Etsuko Terao, Yasuko Fujisawa, Shunsuke Nakakura, Koji Jian, Hideaki Okumichi, Yoshiaki Kiuchi, Atsuki Fukushima

発表誌名 Sci Rep. 2019 Mar 6;9(1):3755. doi: 10.1038/s41598-019-40255-9.  
平成 31 年 3 月 6 日

### 要 旨

【背景】緑内障は、失明原因の第 1 位であり、進行性の視神経障害を生じる疾患である。未だ多くの緑内障患者が不可逆的な視野・視力障害に苦しんでいる。緑内障は多因子疾患で、加齢、家系、近視、低脊髄圧などが緑内障の進行に関与することが知られているが、最も重要な危険因子は眼圧である。眼圧の値により分類すると、緑内障は、高眼圧を呈する型と、眼圧が正常範囲内の型に大別される。いずれの病型でも眼圧を下降させることが、現時点では進行を抑える唯一の有効な治療である。

これまで、眼圧下降を目的として、房水産生を抑制する  $\beta$  遮断薬や副流出路の房水流出を促進するプロスタグランジン (PG) 関連薬など様々な緑内障治療点眼薬が開発されてきた。2001 年には、Rho キナーゼ (ROCK) 阻害薬が平滑筋細胞の収縮を阻害し、線維柱帯およびシュレム管に直接作用して主流出路からの房水流出を促進し、眼圧を下げることが報告された。2002 年には選択的 ROCK 阻害点眼薬リパスジルの研究開発を開始し、2006 年に第 1 相臨床試験が行われ、当該研究室も、独自開発した結膜充血解析ソフトを使用して積極的に参加し、開発に寄与した。2014 年に、PG 関連薬や  $\beta$  遮断薬等の他の緑内障治療薬で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること、と条件付きで承認され上市された。

リパスジルの第 1 相、第 2 相、第 3 相臨床試験を通じて、結膜充血が最も頻度の高い有害事象であった。販売後も、リパスジルにより誘発される結膜充血について、健常者を対象にした臨床試験が



報告されてきた。しかしながら、実臨床に即した研究、すなわち、PG 関連薬あるいは  $\beta$  遮断薬などの緑内障治療点眼薬を使用した緑内障症例において、リパスジルにより誘発される結膜充血の程度ならびに経時変化についての報告はない。

このような背景から、学位申請者は、今回、患者を対象として、充血の発生や消失時間について事前に指導するためのエビデンスを明らかとし、良好といえない点眼アドヒアランスを向上させ緑内障治療効果を高めること等を目的に、緑内障治療点眼薬を既に使用している緑内障患者にリパスジルを追加処方する症例を対象として、リパスジルより誘発される結膜充血の消失時間および結膜充血スコア・充血解析値・眼圧の経時変化とそれぞれの相関について、独自開発した充血解析ソフト等を使用して、医師主導型臨床研究を実施、検討した。

**【対象及び方法】**高知大学倫理委員会の承認(承認番号 27-75)を得て、広島大学、ツカザキ病院との多施設、前向き、介入、医師主導臨床試験を実施した。実施期間は、2015年9月16日～2017年6月末とした(UMIN 登録:000019565、2015年10月30日)。

**〈対象〉**すでに緑内障治療点眼薬を使用している開放隅角緑内障と高眼圧症の成人患者で、リパスジル点眼液の追加処方が必要な症例を対象とし、目標症例数は50例とした。

**〈方法〉**リパスジル点眼前と点眼後10分、60分、90分、120分および180分の時点で、細隙灯顕微鏡を用い、前眼部を写真撮影し、同時に眼圧を測定した。撮影画像は3人の眼科医により結膜充血の程度を臨床的にスコア化した。さらに、充血解析ソフトを使用し3人の解析者が撮影画像の充血解析値を算出した。眼圧は、アイケア(Icare®TA01i)を使用し測定した。

**主要評価項目:**臨床的な結膜充血スコア評価基準に従い、結膜充血消失時間の中央値および95%信頼区間を探索すること。充血消失とは、点眼前の臨床スコアに戻ることと規定した。

**副次評価項目:**臨床的な結膜充血スコア、充血解析ソフトを用いた充血解析値、眼圧の経時変化の3項目について、リパスジル点眼10分後～180分後までの各時点の値から点眼前の値を差し引いた値の平均値  $\pm$  SD を比較し、測定時点間の差について一解析を行った。点眼前から点眼後の各時点について、臨床的な結膜充血スコアと充血解析値の相関、さらに臨床的な結膜充血スコアの増加度と眼圧下降度の相関について解析を行った。

**【結果】**2015年9月16日から2017年6月30日の期間に緑内障患者50症例が参加した。

**主要評価項目:**登録症例50例中8例は、リパスジル点眼前より結膜充血があったため、点眼後に臨床スコアの増加が認められず、充血が誘発されていないと判断し除外した。したがって、主要評価項目に関して、対象症例は42例(男性16例、女性26例)であり、平均年齢は67.7歳であった。臨床スコア評価によるリパスジル点眼後の結膜充血消失時間の中央値は点眼後90分で、95%信頼区間は点眼後60～120分であった。

**副次評価項目:**対象症例50例における充血の臨床スコア評価、充血解析値及び眼圧について、点眼後の各値を点眼前の値と比較検討した。

臨床スコアは、点眼前と比較して点眼10分後、60分後および90分後で有意に増加し、点眼10分後に比べて、60分後、90分後、120分後および180分後のすべての時点で有意に減少した。臨床スコアが底値となったのは、点眼120分後であった。充血解析値は、点眼前に比べて点眼10分後に有意に増加し、点眼10分後と比して、60分後、90分後、120分後および180分後において有意に減少した。充血解析値の底値は、点眼180分後であった。眼圧は、点眼前に比べて点眼60分後、90分後、120分後および180分後のすべての時点で有意に下降した。眼圧の底値は、点眼90分後であった。

臨床スコアと充血解析値の相関は、単調増加の傾向があり、有意な相関が認められた。臨床スコアの増加度と眼圧下降度の間には、有意な相関傾向は認められなかった。

**【考察】**本研究結果から、健常者と同様に緑内障症例においても、リパスジル点眼後に誘発される充血は点眼後早期に出現し2時間以内に消失する、いわゆる一過性の頻度が高いことが明らかとなった。



健常者を対象とした臨床試験では充血の出現が 100%であったという報告と比較して、今回の研究では、リパスジル点眼後の結膜充血は 84%と若干低かった。本研究では、点眼前より臨床スコアが増加する事を結膜充血の誘発と規定した。リパスジル点眼前に、すでに使用されている緑内障治療点眼薬の影響で結膜充血が誘発されており、結膜充血程度の増加が軽微であった可能性が考えられる。実際、本研究では、点眼前の臨床スコアと充血解析値が、健常者の報告と比較して高く、先行点眼薬の影響と考えられた。また、充血の消失については、点眼後 1 時間以内に消失した群が最も多く、80%以上が 2 時間以内に消失した。ただし、充血が 3 時間以上残存した症例も認められた。点眼後 1 時間以内に充血が消失した群と点眼後 3 時間以上充血が残存した群で、先行点眼薬の割合を比較したところ、前者では PG 関連薬単独治療例の比率が高く、後者では  $\beta$  遮断薬含有点眼薬の使用比率が有意に高かった。この事から、 $\beta$  遮断薬はリパスジルが誘発する結膜充血の消失遅延に関与する可能性が示唆された。

学位申請者は、本臨床研究により、リパスジルにより誘発される結膜充血は、点眼後早期に出現し、2 時間以内に消失すること、 $\beta$ -遮断点眼薬は、リパスジルが誘発する充血の消失遅延に関与する可能性を明らかとした。また、独自開発した充血解析ソフトを使用することにより、臨床評価をより詳細・明確に判断することが可能になった。

これらの結果は、緑内障治療において、ライフスタイルに合わせた点眼実施指導を可能とし、点眼アドヒアランスを向上させ緑内障治療効果を高め、さらには臨床評価に大きく寄与する知見であり、また、薬物療法に関わる貴重な資料を医師主導型臨床研究において明らかにしたことより、審査員一同は、高知大学博士(医学)に相応しいものと評価した。