

2024年7月18日開催 プレスセミナー スクリプト

「『かゆみのない世界』の実現を目指す“これからの”アレルギー性結膜炎治療とは」

2024.7.18

参天製薬株式会社プレスセミナー

『かゆみのない世界』の実現を目指す“これからの”アレルギー性結膜炎治療とは

アレルギー性結膜炎の病態と疫学、薬物治療について

海老原 伸行

順天堂大学医学部附属浦安病院眼科教授

日本眼科アレルギー学会理事長

日本アレルギー学会常務理事

海老原先生：皆さん、おはようございます。順天堂の海老原です。
今日はこのようなプレスセミナーにご参加いただき、本当にありがとうございます。
私のほうからは、アレルギー性結膜炎の病態、疫学、薬物治療についてお話しさせていただきます。

日本眼科学会 利益相反開示

演者：海老原 伸行

利益相反開示公表基準に該当しない

アレルギー性結膜炎



図 8 アレルギー性結膜疾患の分類

[アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン(第3版).日本眼科学会雑誌 125(8):741-785(2021)]

- **アレルギー性結膜疾患**は獲得免疫系反応である I 型アレルギー反応を主体とする疾患
- **アレルギー性結膜炎**は、結膜に増殖性変化のみられないアレルギー性結膜疾患
 - **季節性アレルギー性結膜炎**は、症状の発現が季節性のもので、花粉によって引き起こされるものは花粉性結膜炎とも呼ばれる
 - **通年性アレルギー性結膜炎**は、症状の発現が通年性のもので、季節あるいは気候の変化により増悪・寛解がある

まず、アレルギー性結膜疾患というのはどのようなものかということで、アレルギー性結膜疾患の分類についてお話しさせていただきたいと思います。

アレルギー性結膜疾患は、アレルギー性結膜炎、その中にスギ花粉性結膜炎のような季節性アレルギー性結膜炎と、それから一年中症状の続く通年性アレルギー性結膜炎があります。それ以外にも、もっと重症な春季カタルという病気、それからアトピー性皮膚炎患者さんに合併症として生じるアトピー性角結膜炎、それから、コンタクトレンズ装用者にみられる巨大乳頭性結膜炎に分けることができます。今日は、主にこのアレルギー性結膜炎についてお話しさせていただきます。

アレルギー性疾患の有病率 (%)



Sci Rep. 2019 Dec 3;9(1):18205. doi: 10.1038/s41598-019-54841-4.

	季節性アレルギー性結膜炎		通年性アレルギー性結膜炎	アトピー性角結膜炎	春季カタル	巨大乳頭結膜炎
	スギ・ヒノキ	その他抗原				
有病率	37.4%	8.0%	14.0%	5.3%	1.2%	0.6%

[アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン(第3版).日本眼科学会雑誌 125(8):741-785(2021)]

上のスライドは、日本におけるアレルギー性疾患の有病率を示したものです。こうやって見ますと、何かしらのアレルギー性結膜疾患を持っている人が**48.7%**、アレルギー性鼻炎が**36.5%**、アトピー性皮膚炎が**7%**、喘息が**5.8%**ということで、国民の約半分が何かしらのアレルギー性結膜疾患に罹患（りかん）しているということになるわけです。

その内訳を見てみますと、季節性のスギ・ヒノキが**37.4%**、その他の抗原、例えばシラカンバなどが**8.0%**、通年性が**14.0%**ということになります。ですから、このアレルギー性結膜炎はまさに国民病ということになるわけです。

アレルギー疾患対策基本法 **(平成26年6月20日成立・6月27日公布)**

■ 対象疾患

気管支ぜん息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、食物アレルギー、その他アレルゲンに起因する免疫反応による人の生体に有害な局所的又は全身的反応に係る疾患であって政令で定めるもの

■ 基本的施策

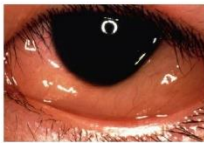
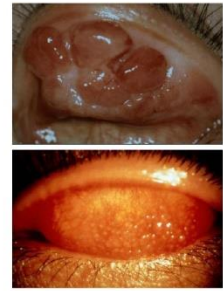
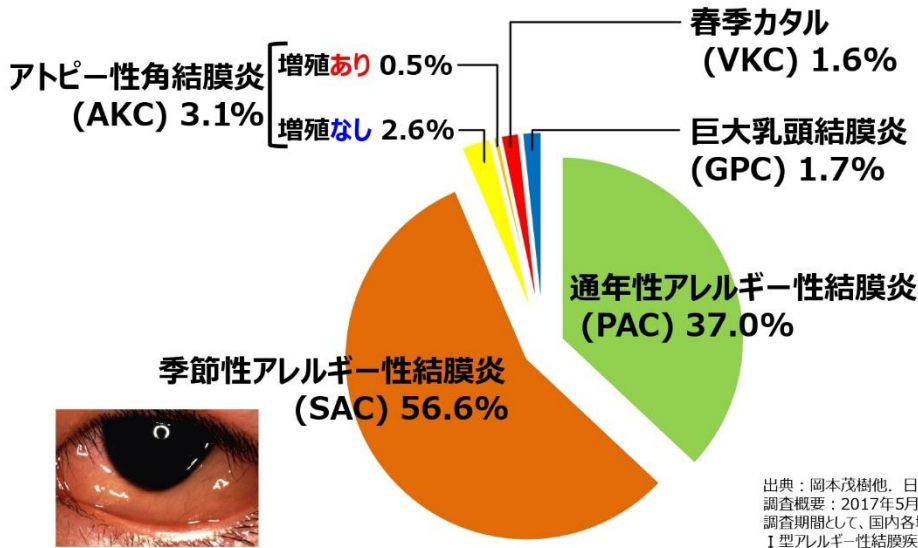
- ・アレルギー疾患の重症化の予防及び症状の軽減
- ・アレルギー疾患医療の均てん化の促進等
- ・アレルギー疾患を有する者の生活の質の維持向上
- ・研究の推進等
- ・地方公共団体が行う基本的施策

国民病に対しては、もちろん国もしっかり対策を練っています。

上のスライドは、平成26年6月に公布されたアレルギー疾患対策基本法です。対象疾患としては、ぜん息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、食物アレルギーに加えて、アレルギー性結膜炎もこの対策基本法の対象になっています。

基本的な対策としては、アレルギー疾患の重症化の予防、症状の軽減、地域によるばらつきを防ぐ均てん化の促進、患者さんの生活の質の維持向上、研究の促進などがいわれているわけです。今回のプレスリリースされた薬についても、やはりこのような背景があって開発、販売されたものと考えています。

病型分類別の患者割合



出典：岡本茂樹他. 日眼誌 625-635, 2022
 調査概要：2017年5月、8月、11月、翌年2月の4期各1週間を調査期間として、国内各地域の眼科医療機関10施設で実施した。I型アレルギー性結膜疾患と臨床診断された785例に、日本アレルギー性結膜疾患標準QOL調査票（改変版）を用いて調査した。

アレルギー性結膜疾患の病型分類別の患者さんの割合なのですが、やはり季節性アレルギー性結膜炎、そして通年性アレルギー性結膜炎、これが9割ぐらゐを占めているわけですね。ですから、やはり、多くの患者さんが罹患しているこのような疾患に対する治療が大切になるわけです。

抗原特異的IgE抗体価の陽性率（39項目）

		陽性数	%			陽性数	%		
吸入系アレルゲン	室内塵	ヤケヒョウヒダニ	209	36.6	食物系アレルゲン	卵	卵白	9	1.6
		ハウスダスト	213	37.3			オボムコイド	4	0.7
	動物	ネコのフケ	64	11.2		牛乳	牛乳	5	0.9
		イヌのフケ	54	9.5			穀物・豆	大豆	12
	草木類	カモガヤ	161	28.2				ピーナッツ	33
		オオアワガエリ	164	28.7		小麦	小麦	35	6.1
		フタクサ	68	11.9			穀物・豆	ソバ	18
		ヨモギ	67	11.7				コメ	14
		スギ	341	59.7		肉類	豚肉	3	0.5
		ヒノキ	195	34.2				鶏肉	2
	ハンノキ	87	15.2				牛肉	3	0.5
	昆虫	シラカンバ	94	16.5		魚介類	マグロ	1	0.2
		ガ	96	16.8				サケ	0
	真菌	ゴキブリ	46	8.1				サバ	0
カンジダ		36	6.3	果物	エビ		35	6.1	
アルテルナリア		21	3.7			カニ	24	4.2	
アスペルギルス		17	3.0			バナナ	40	7.0	
その他	マラセチア	62	10.9		キウイ	27	4.7		
	ラテックス	16	2.8	穀物・豆	リンゴ	41	7.2		
					ゴマ	33	5.8		

赤字：陽性率 (%) ≥ 10%

n=571人

- 室内塵の陽性率は、ダニ36.6%、ハウスダスト37.3%
- 草木類の陽性率は、スギ59.7%、ヒノキ34.2%、シラカンバ16.5%、カモガヤ28.2%
- 食物系アレルゲンで陽性率10%を超えるものはなかった

岡本茂樹他. 日眼誌 625-635, 2022

上のスライドは、日本におけるアレルギー性結膜炎の患者さんの背景について、もう少し詳しく見てみたものです。アレルギー性結膜炎患者さん571人が、どのような抗原に対してIgE抗体、要するに感受性を持っているかということ調べたものです。

全部で39項目調べているのですが、やはり予想したとおり、スギが59.7%、ヒノキが34.2%、それ以外にも、このようなカモガヤやオオアワガエリ、ブタクサ、ハンノキ、シラカンバなどの草木類が非常に多いです。それ以外は、室内塵でありますダニ、ハウスダストが37%前後、それ以外にも昆虫のガが16.8%、カビの中ではこのマラセチアというものが10%ぐらいあるという結果でした。食物系のアレルギーは、アレルギー性結膜炎の患者さんとはあまり関係なかったということです。

多重抗原陽性者数

アレルギー性結膜炎患者(571人)
 の血清抗原特異的IgE抗体陽性
 (ClassII以上)項目数

	n	%	
陽性項目数合計	0	122	21.4%
	1	68	11.9%
	2	95	16.6%
	3	53	9.3%
	4	49	8.6%
	5	46	8.1%
	6	25	4.4%
	7	24	4.2%
	8	13	2.3%
	9	13	2.3%
	10	12	2.1%
	11	10	1.8%
	12	4	0.7%
	13	6	1.1%
	14	5	0.9%
	15	2	0.4%
	16	3	0.5%
	17	1	0.2%
	18	4	0.7%
	19	1	0.2%
	21	1	0.2%
	22	5	0.9%
	23	1	0.2%
	24	4	0.7%
	25	2	0.4%
	26	1	0.2%
	30	1	0.2%
合計	571	100.0%	

陽性項目

- なし 122例 (21.4%)
- 1項目以上 449例 (79.6%)

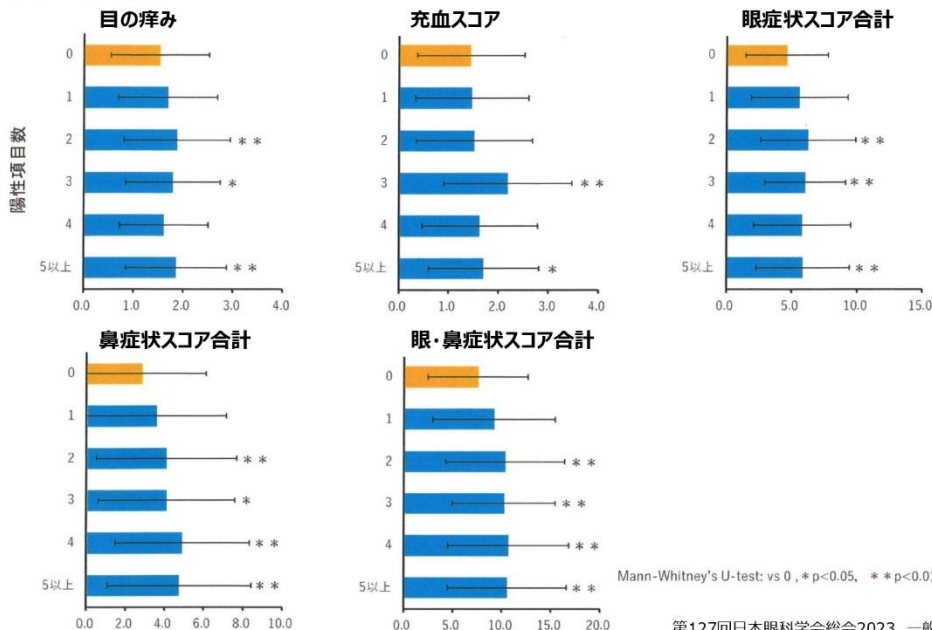
- 2項目 95例 (16.6%)
- 1項目 68例 (11.9%)
- 3項目 53例 (9.3%)
- 4項目 49例 (8.6%)
- 5項目 46例 (8.1%)
- 6項目 25例 (4.4%)
- 7項目 24例 (4.2%)
- 8項目以上 89例 (15.6%)

- 最大30項目

第127回日本眼科学会総会2023 一般講演にて発表

それから、多重抗原についてです。1つの抗原だけではなくて、いろいろな抗原に対して反応する患者さんもいるわけです。調べてみますと、面白いことに1項目以上が79.6%、一番多かったのが2項目ですね。それ以外にも、3項目、4項目、5項目。8項目以上の人15.6%はいたということです。最大で30項目陽性だった人もいたということです。

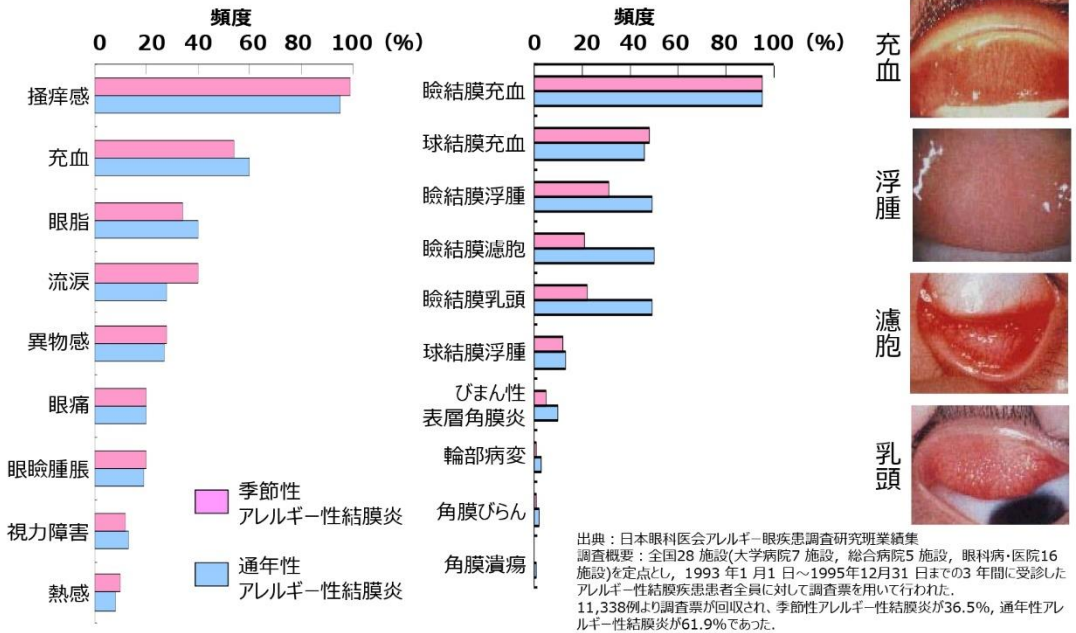
陽性項目数と重症度



第127回日本眼科学会総会2023 一般講演にて発表

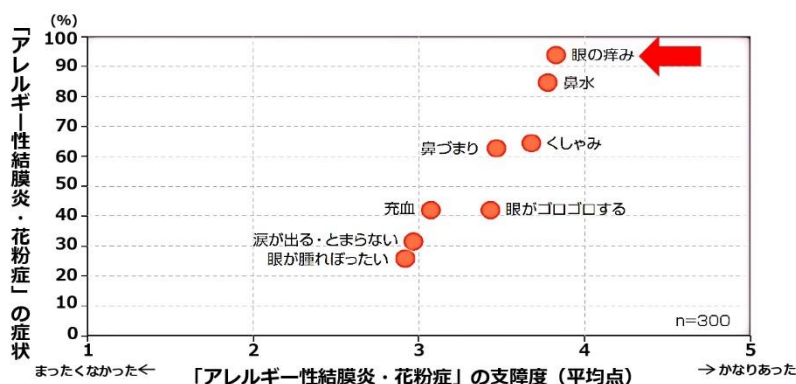
そして、この多重抗原陽性者の方は、やはり総じて目のかゆみや充血の症状、鼻の症状も強いということが分かっています。ですから、今問題なのは、スギならスギだけではなく、スギとダニ、スギとヒノキ、それ以外のカビなどにも、いろいろな抗原に対して反応するアレルギー性結膜炎の患者さんもいるという現状です。

アレルギー性結膜炎の自覚症状・他覚所見



では、アレルギー性結膜炎の患者さんはどのような症状、どのような所見を呈するかということについてお話ししたいと思います。このピンクが季節性、花粉性です。このブルーが通年性です。自覚症状を見ますと、ほとんど100%の患者さんが目のかゆみを訴えます。次に充血、眼脂、流涙、異物感という順番です。他覚所見としては、充血です。この充血というのは血管の拡張です。それから、浮腫は血管の透過性の亢進（こうしん）です。濾胞（ろほう）はリンパ球の集積です。乳頭は新生血管です。充血、浮腫、濾胞、乳頭ということなのですが、慢性化した通年性アレルギー性結膜炎の患者さんほど、このような濾胞や乳頭が多いということになります。

目のかゆみは、患者さんの支障度に最も影響しました

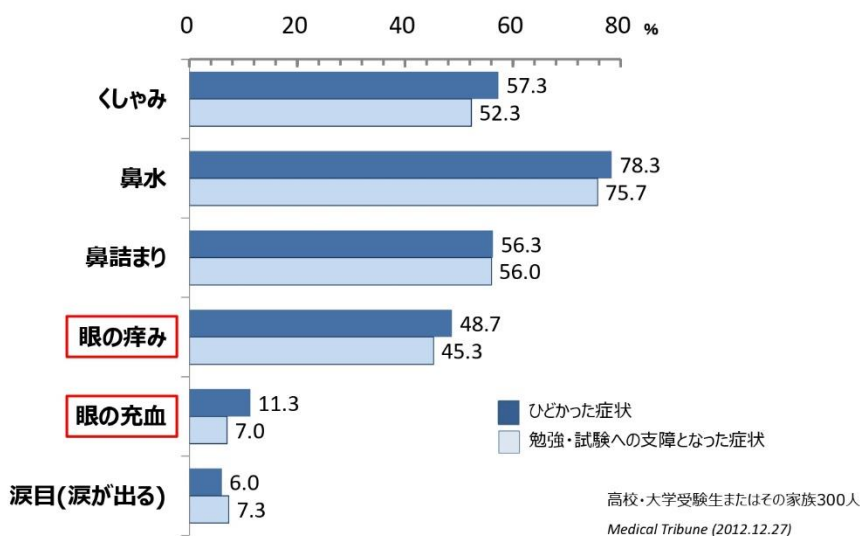


対象：点眼薬の処方を受けた「アレルギー性結膜炎・鼻炎」「花粉症」「春季カタル」患者300名
 調査方法：インターネットによる全国アンケート調査
 評価項目：アレルギー・花粉症の各症状（8項目）の発症率と悩んでいる度合い（5段階で示した支障度）
 評価方法：各症状の有無（複数回答可）および各症状による支障度を患者自身が回答

そして、この目のかゆみは、患者さんのQOLに影響を及ぼすということが知られています。

これは、花粉症の患者さんが持つそのような症状の発症率と、それに対する支障度、要するにQOLに影響を及ぼす程度を見たものです。こうやって見てみますと、やはり目のかゆみというのは鼻水と同じぐらい、くしゃみと同じぐらい患者さんのQOLに影響を及ぼすといわれています。充血もあるのですが、充血はあまりQOLに影響を及ぼさないということです。やはり、この目のかゆみが重要になるということです。

受験勉強・試験への支障となった症状と ひどかった症状との比較 (第1～3位の合計、患者調査)



子どもについてアンケート調査をしてみました。受験勉強や試験への支障になった症状と、ひどかった症状を教えてくださいというようなアンケートなのですが、やはり、くしゃみ、鼻水、鼻詰まりのほか、目のかゆみが受験勉強や試験にも支障になるということが分かっています。充血は外から見ると気になるのですが、本人自身のQOLにあまり影響を及ぼさないということも分かっています。

花粉症による経済損失

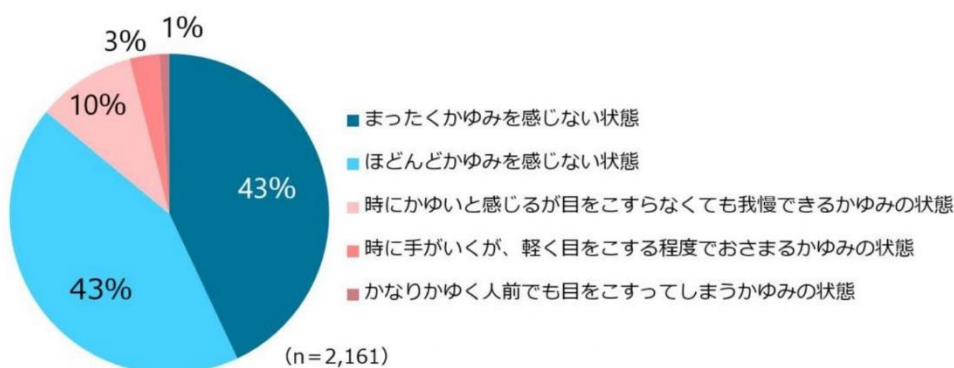
- 花粉症の症状が自分の仕事のコンディションに影響を与えているか？
79%が影響がある
- 花粉症による労働力低下の経済損失額 (推計)
1日あたり約2,340億円
- 花粉症などのアレルギー性鼻炎患者の経済損失
年間12.74日の労働損失
年間1人あたり19万1,783円の経済的損失

花粉症による労働力低下の経済損失額2024 (パナソニック調べ)

このようなことから、花粉症による経済損失を調べた結果があります。上のスライドは2023年度の報告ですが、例えば、花粉症の症状が自分の仕事のコンディションに影響を与えていますかという質問をしますと、約8割の人が影響があると答えています。きっと今日参加している皆さまも、花粉症の症状によって仕事に支障が出ているという方が結構いらっしゃると思うのです。1日の労働力の低下が、経済損失額で見ると日本全体で2,340億円といわれています。それから、アレルギー性鼻炎に特化してみますと、（2014年の報告ですが）やはり12.74日の労働損失、1人当たり約19万円の経済的損失があります。結膜炎についてはどうかという、その結果はないのですが、発症率から見ると鼻炎と同程度なので、やはり結膜炎においても経済損失が大きいのではないかと考えられるわけです。ですから、治療の大きな目標の一つは、かゆみを取ってあげることになります。

抗アレルギー点眼薬の目のかゆみについての患者さんの期待

Q. どのような状態になりたいと思いますか。



【調査概要】

対象：術マクロミルに登録されているパネルで、スギ・ヒノキ花粉症に伴う眼症状があり、医療機関で処方された抗アレルギー点眼薬を使用した12歳以上の回答者2,161例
方法：2013年インターネットにて、アレルギー性結膜炎患者の目のかゆみの程度や日常生活への支障度、抗アレルギー点眼薬の満足度や期待などの実態を全国調査した。

中川やよい, Prog Med 33 (11) : 2517-2527 (2013)

では、患者さんは目のかゆみに対してどのような期待をしているかということについてです。上のスライドはアンケート調査になりますが、抗アレルギー点眼薬を使った時の、目のかゆみについての患者さんの期待を見たものであります。驚くことに、全くかゆみのない状態をつくってほしい、ほとんどかゆみのない状態をつくってほしいという人が86%もいるのです。ですから、やはりこのような患者さんの期待に応えるためには、かゆみのない状態をつくる点眼薬、またはその投与方法などを考えていかなければならないということになるわけです。

眼科用抗アレルギー薬※一覧（2024年3月時点）

※：効能・効果として「アレルギー性結膜炎」を含む

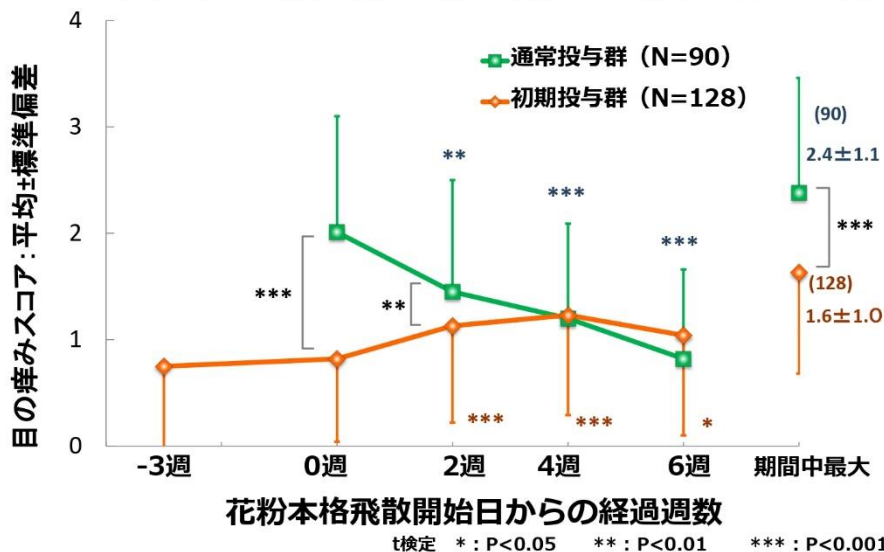
	剤形	一般名	効能・効果	用法・用量
ヒスタミン受容体拮抗薬	クリーム剤	エピナスチン塩酸塩 (製品名：アレジオン®眼瞼クリーム0.5%)	アレルギー性結膜炎	通常、適量を1日1回上下眼瞼に塗布する。
	点眼剤	エピナスチン塩酸塩 (製品名：アレジオン®LX点眼液0.1%)	アレルギー性結膜炎	通常、1回1滴、1日2回(朝、夕)点眼する。
	点眼剤	エピナスチン塩酸塩 (製品名：アレジオン®点眼液0.05%)	アレルギー性結膜炎	通常、1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。
	点眼剤	オロパタジン塩酸塩	アレルギー性結膜炎	通常、1回1～2滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。
	点眼剤	ケチフェンフル酸塩	アレルギー性結膜炎	通常1回1～2滴を1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。
	点眼剤	レボカバスタン塩酸塩	アレルギー性結膜炎	1回1～2滴を1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。
遊離抑制薬	点眼剤	ベミロラスタカリウム	アレルギー性結膜炎、春季カタル	通常、1回1滴、1日2回(朝、夕)点眼する。
	点眼剤	トラニラスト	アレルギー性結膜炎	通常、1回1～2滴を1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。
	点眼剤	イブジラスト	アレルギー性結膜炎(花粉症を含む)	通常、1回1～2滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。
	点眼剤	アシタザラスト水和物	アレルギー性結膜炎	1回1～2滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。
	点眼剤	クロモグリ酸ナトリウム	アレルギー性結膜炎、春季カタル	1回1～2滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。

● 詳細は、各製品の電子添文をご参照ください

日本眼科アレルギー学会診療ガイドライン作成委員会：アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン（第3版），p.760（2021）より作表（表2-6に基づき同種・同効品かつ先発医薬品を掲載し、アレジオン眼瞼クリームを追加）各製品の効能・効果、用法・用量は電子添文より引用

上は、アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン（第3版）に記載されている「抗アレルギー点眼薬」を元に作表し、それにアレジオン®眼瞼クリームを加えたものです。ヒスタミン受容体の拮抗（きっこう）薬とケミカルメディエーター遊離抑制薬、この2種類に分けることができます。実際には、現在はどちらかというところ、このヒスタミン受容体拮抗薬が主に使われています。上の表を見ていただくと、上から1番目、2番目以外の点眼薬は全部1日4回製剤です。それに対して、この0.1%のエピナスチン点眼は1日2回です。そして、今回新しく発売されたエピナスチンのクリームは1日1回という特徴があります。そうしますと、患者さんのアドヒアランスが良くなることが期待できるわけですね。アドヒアランスが良くなることによって、新しい治療方法、投薬療法が可能になってくるわけです。

エピナスチン点眼液と初期療法（目のかゆみ）



【研究概要】

対象：2013年12月から2014年5月に全国13施設にて実施。エピナスチン塩酸塩をスギ花粉本格飛散開始日より前に開始した群(初期投与群)と本格飛散開始日以降に開始した群(通常投与群)とした。
方法：JACQLQ(ver. 1)、細隙灯顕微鏡検査、アンケート、患者日誌を用いて検討した

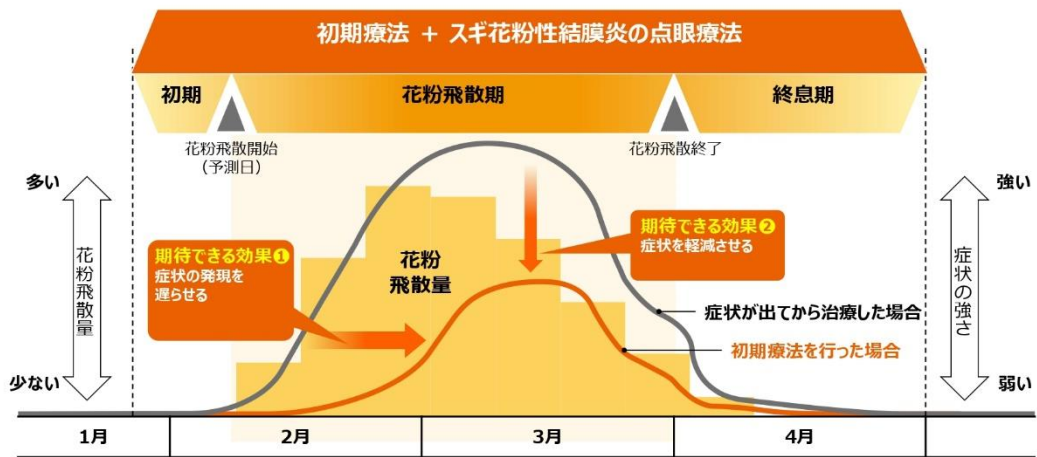
深川和己、他、アレルギー・免疫 22 (9) : 1270-1280 (2015)

一つご紹介したいのが、初期療法というものがあります。これは、花粉の飛散予測日の2~3週間前から点眼をすることによって、花粉飛散時の症状を軽減させます。または、花粉が飛散して2週、4週の増悪時をまた抑制するということです。このグリーンのラインが通常の投与です。花粉が飛散してから点眼を始めます。花粉が飛散した時は、やはり強いかゆみを訴えるわけです。治療してもだいたい2週間から3週間ぐらいかかります。それに対して、花粉飛散前から点眼することによって、このように目のかゆみの抑制が期待できます。ですから、患者さんが望む全くかゆみのない状態をつくりたいということになると、このような初期療法も一つの選択肢になるわけです。

ただ、症状のない時に用法通りに点眼するというのはなかなかつらいですよ。症状があれば点眼するかもしれません。ですから、このような療法には点眼回数も影響するのかもしれませんが。

目のかゆみの発生頻度減少を目指す点眼治療：初期療法

花粉飛散予測日の約2週間前、または症状が少しでも現れた時点から、抗アレルギー点眼薬による治療を開始することで、症状の発現を遅らせ、花粉飛散ピーク時の症状を軽減させることが期待できます。



今井透：名医のわかりやすい花粉症・アレルギー性鼻炎，同文書院，p.79（2005）より改変

これが最後のスライドです。今回このようなクリーム製剤が出て、私たちの目指すところは、花粉が飛ぶことによって症状がこのように出てくるわけですが、今まではそれに対して対症療法として点眼薬を処方してきました。それに対して、初期療法や、もちろん舌下免疫療法なども含めて、症状をあまり悪くさせないようにして患者さんのQOLを落とさないこと、または点眼薬などを使う、医療経済的にも効果的な、新しい治療法を開発するということが今回の目的になるわけです。

2024.7.18

参天製薬株式会社プレスセミナー

『かゆみのない世界』の実現を目指す“これからの”アレルギー性結膜炎治療とは

ご清聴ありがとうございました

以上です。ご清聴ありがとうございました。

アレルギー性結膜炎治療の変遷

～かゆみ止め治療からかゆみを感じさせない治療をめざして～

2024年 7月18日

高村先生：皆さん、こんにちは。多分、先ほどのお話で皆さんの目がキラッと輝いたのは、やはり皆さんの中に花粉症の方が多いのではないかと推測します。海老原先生のお話が続いて、アレルギー性結膜炎のお話をしたいと思います。かゆみ止め治療からかゆみを感じさせない、正直言ってちょっと無理かなと思われるかもしれませんが、今まで、いいお薬、先ほどお話があった抗アレルギー点眼薬は、一時、多い時は10種類の薬剤がありました。私も40年前から最初の抗アレルギー点眼薬、メディエーター遊離抑制薬ですけれども、インタールの治験のときから関わっております。ずいぶん年を取ったなと思います。

日本眼科学会 利益相反(COI)開示
演者名;高村 悦子

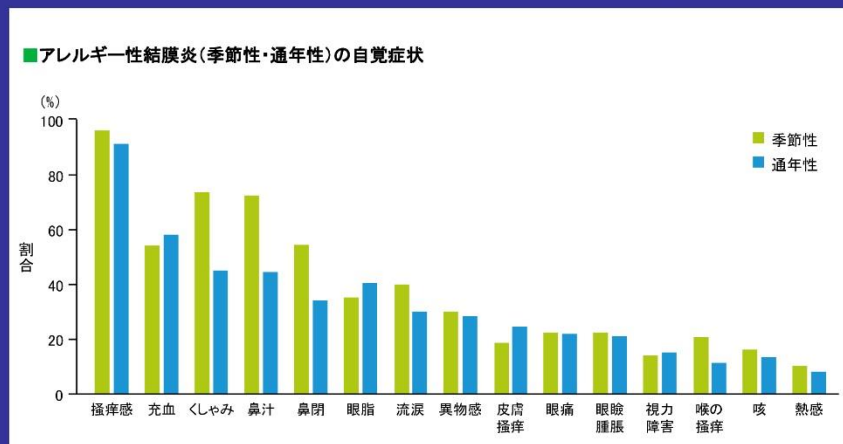
利益相反公表基準に該当なし

目のかゆみが日常生活に支障をきたす・・・ アレルギー性結膜炎の症状

さて、先ほどもちょっと出てきたのですが、まず、目のかゆみが日常生活に支障を及ぼすということをお話ししたいと思います。

アレルギー性結膜炎(季節性・通年性)の自覚症状

アレルギー性結膜炎患者を対象とした全国的な疫学調査によると、目のかゆみ(掻痒感)は季節性および通年性アレルギー性結膜炎のいずれにおいても、自覚症状として最も多く90%以上で見られた。



対象：1993年1月1日から1995年12月31日に全国28施設の医療機関を受診したアレルギー性結膜炎患者11,338例(季節性アレルギー性結膜炎36.5%、通年性アレルギー性結膜炎61.9%、春季カタル1.6%)について、アレルギー性結膜炎(季節性・通年性)患者における結果を抽出

方法：調査票(複数回答可)

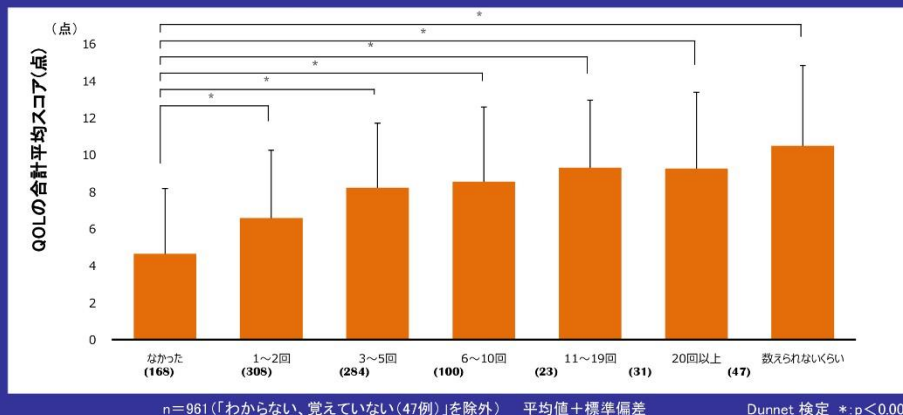
アレルギー眼疾患調査研究班：日本の眼科，68，737(1997)より改変

アレルギー性結膜炎の症状、先ほどから目のかゆみというお話が出ていましたけれども、結膜炎の自覚症状は何とんでもこのかゆみが多いです。ほとんど90%以上の方がかゆみです。それから花粉症だなどと思うと、くしゃみ、鼻水、鼻詰まりもつらいですけれども、目のかゆみもつらいです。

抗ヒスタミン点眼薬治療中のかゆみの頻度とQOLの合計平均スコア

今年の花粉症シーズン中、我慢できないかゆみを1日何回くらい感じましたか。

QOL(4項目): 0:なし、1:軽い、2:ややひどい、3:ひどい、4:とてもひどい



QOL合計平均スコア:
「勉強・仕事・家事の支障」、「疲労」、「倦怠感」、「イライラ感」についてスコア化(なし:0点、軽い:1点、ややひどい:2点、ひどい:3点、とてもひどい:4点)し、各項目の平均を合計

【試験概要】

対象:眼科にて季節性アレルギー性結膜炎と診断され、1日4回の抗ヒスタミン点眼薬を処方された患者(20歳以上)の1,008例
方法:2019年3月12日~3月22日に楽天インサイトを通してWeb上でアンケート調査を行った。「症状が楽な時」、「シーズン中おおむね」、「症状がひどい時」、何れの状態でも「点眼回数が1日4回」、かつ「かゆみの有無にかかわらず、だいたい決まった時間に点眼する」と回答した症例を用法遵守群をとし、用法遵守群以外の症例を用法逸脱群と定義した。症状、QOLについては日本アレルギー性結膜炎患者標準QOL調査票に準じてスコアの平均値を算出した。なお、質問により、Studentの検定、 χ^2 検定、Mann-WhitneyのU検定、Dunnett検定を用いて群間比較を行った。

1) 深川和己 他. アレルギーの臨床.39(10). 2019:29-41
利益相反:著者は本調査を実施した参天製薬株式会社とアドバイザー契約を結んだ医学専門家及び参天製薬株式会社の社員である

その理由について、上のスライドは、アレルギーに関係した生活の支障度を表したものです。横軸がかゆみです。「何回くらいありましたか」と、右に行くほど数が大きくなるわけです。縦軸はアレルギーに関係した支障度です。スライドの右に小さい字で書いてありますけれども、グラフの下にある「イライラした」「勉強・仕事が手に付かない」といった支障度が、かゆみがあった方は無かった方と比較して、悪くなっていました。皆さんも経験があるのではないかと思いますけれども、患者さんもこれで困るわけです。

点眼の回数・タイミング、気にしたことありますか？

点眼治療の実態は・・・

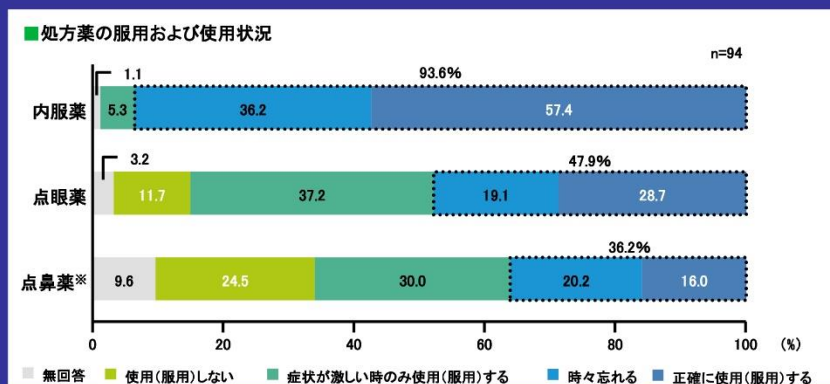
紹介するデータには承認された用法・用量外での服用・点眼が含まれています。承認された用法・用量以外で服用・点眼することは、副作用の発現につながるおそれや薬効が十分に発揮されない可能性があります。抗ヒスタミン点眼薬の1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼(1日2回点眼の点眼薬の場合は1日2回(朝、夕)点眼)をご指導いただき、適正使用の推進にご協力をお願いいたします。

実際困って、もっといい薬はありませんかということをお患者さんに言われます。最初にお話ししたクロモグリク酸、インタールを開発した頃は、アレルギー性結膜炎の治療薬はステロイドしかありませんでした。ステロイド点眼薬は眼圧が上がったり、感染症の悪化といった副作用があるので、ぜひ安全なお薬をということで開発され始めたのが抗アレルギー点眼薬だったわけです。ところが、これだけ色々な種類のもので出ているのに、どうもそれだけでは足りないという意見があるのです。

スギ・ヒノキ花粉症患者の生活態度および薬物治療に関するアンケート調査における処方薬の服用(使用)状況

花粉症患者のアドヒアランス状況について、内服薬は正確に服用する傾向があるのに対し、点眼薬および点鼻薬は症状があるときに適宜使用されている傾向が認められた。

花粉症患者を対象としたアンケート調査において、「正確に服用(使用)する」と「時々忘れる」患者の合計は、内服薬で93.6%、点眼薬で47.9%、点鼻薬で36.2%でした。点眼薬については、37.2%の患者が「症状が激しい時のみ使用する」と回答しました。



対象：2011年のスギ・ヒノキ花粉飛散シーズン中に耳鼻咽喉科を受診した患者137名

方法：無記名でアンケート調査を実施した。全患者の88.6%にあたるスギ・ヒノキ花粉症患者94名(性別：男性27名、女性67名、年齢分布：20歳未満5名、20歳代24名、30歳代23名、40歳代28名、50歳以上14名)について、花粉情報の利用状況、花粉対策の現状、処方された薬剤の服用状況や使用状況、OTC医薬品の購入状況を調査した。

※：血管収縮薬を除く

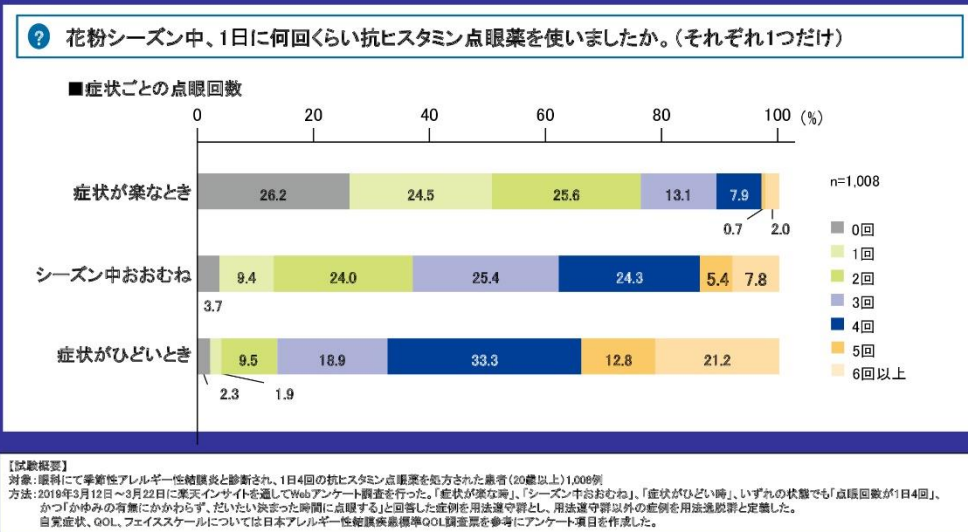
岡田啓司 他：日本花粉学会誌, 58, 81(2012)より作図

では、実際に付け方はどうかというと、飲み薬などは、同じアレルギー疾患でも、右の青の濃いほうは、結構きちんとした回数を飲んでいくというのです。グラフの下に凡例があります。正確に使用する、または時々忘れる程度ですがきちんとやっていますとあります。ところが、点眼薬になると半数以下、点鼻薬はもっと少ないかもしれません。

実際は、お薬を処方しても点眼回数をちゃんとできていないのです。内服薬は確かに、朝昼晩1日3回というと、朝食後、昼食後、晩ご飯の後などと書いてありますよね。点眼薬って回数書いてあるんですが、特別の、例えば緑内障のお薬など効き目が気になる、そのほうが良いということは、寝る前に1回などと書いてありますが、(それ以外は)ほとんど回数しか書いていないのです。そうすると、患者さんはどうしているのでしょうか。付けているよとは言いのだけれども、どうも実態は違ったようなのです。

季節性アレルギー性結膜炎患者における1日4回の抗ヒスタミン点眼薬の1日の点眼回数

webアンケート調査



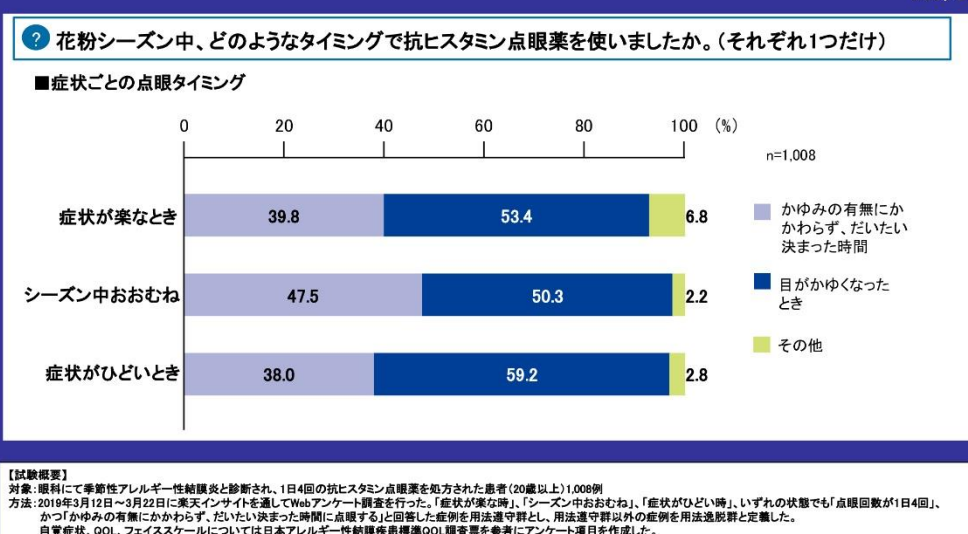
深川和己 他、アレルギーの臨床 39(10): 29-41(2019)

(利益相反: 著者は本調査を実施した参天製薬株式会社とアドバイザー契約を結んだ医学専門家及び参天製薬株式会社の社員)

抗ヒスタミン薬は1日4回が多いと言いましたが、上のスライドは、1日4回の抗ヒスタミン薬を処方した時の結果です。4回は紺色になります。ひどい時でも33.3%、そしてシーズン中おむねは24.3%です。みんな、きちんと4回付けていないのですね。これは点眼回数として優等生ではありません。効かないよと言っても付けていないのです。

季節性アレルギー性結膜炎患者における1日4回の抗ヒスタミン点眼薬の1日の点眼タイミング

webアンケート調査



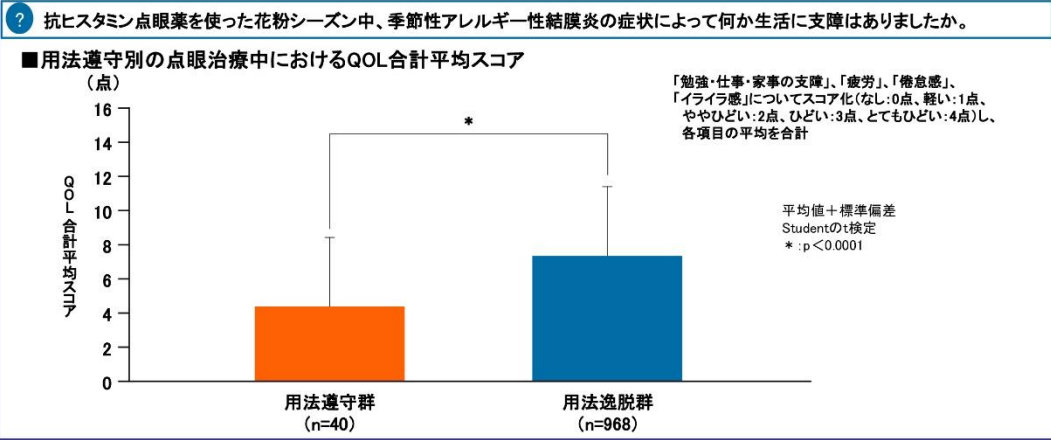
深川和己 他、アレルギーの臨床 39(10): 29-41(2019)

(利益相反: 著者は本調査を実施した参天製薬株式会社とアドバイザー契約を結んだ医学専門家及び参天製薬株式会社の社員)

どのような時に付けているかという、どのような状況の時も、目がかゆくなった時なのです。回数もバラバラで、目がかゆくなった時は付けるけれどもかゆくない時は付けない、これが実際の実態だったわけです。

用法遵守別の点眼治療中のQOL

webアンケート調査

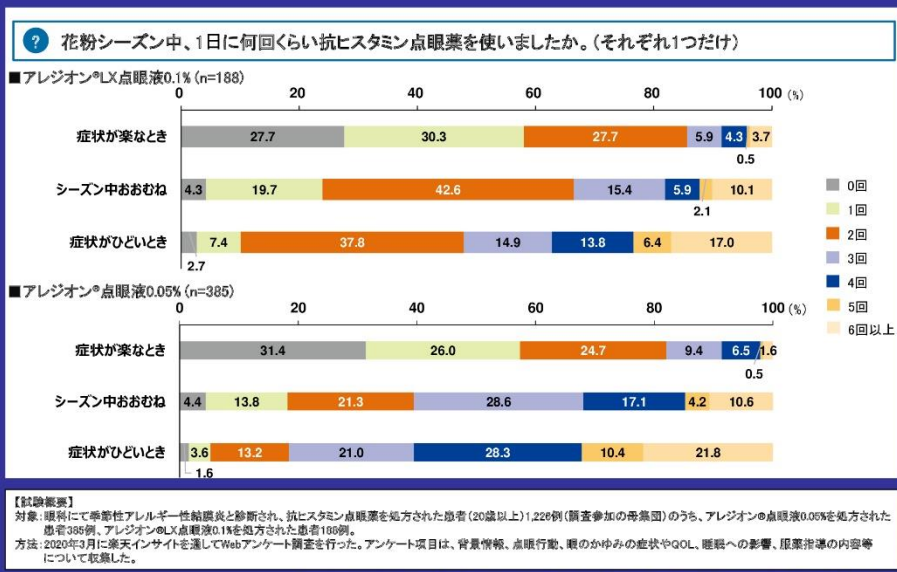


【試験概要】
対象: 眼科にて季節性アレルギー性結膜炎と診断され、1日4回の抗ヒスタミン点眼薬を処方された患者(20歳以上)1,008例
方法: 2019年3月12日~3月22日に楽天インサイトを通過してWebアンケート調査を行った。「症状が楽な時」、「シーズン中おむね」、「症状がひどい時」、いずれの状態でも「点眼回数が1日4回」、かつ「かゆみの有無にかかわらず、だいたい決まった時間に点眼する」と回答した症例を用法遵守群とし、用法遵守群以外の症例を用法逸脱群と定義した。
自覚症状、QOL、フェイススケールについては日本アレルギー性結膜炎患標準QOL調査票を参考にアンケート項目を作成した。

深川和己 他、アレルギーの臨床 39(10):29-41(2019)より作成
(利益相反: 著者は本調査を実施した参天製薬株式会社とアドバイザー契約を結んだ医学専門家及び参天製薬株式会社の社員)

この用法逸脱群とは、かゆくなった時などに付ける、あとは付けない、回数もバラバラです。それに反してオレンジ色のほうは、きちんとだいたい決まった時間にかゆみの有無にかかわらず付けてもらって、回数も守っています。そうすると、先ほど言ったように、このグラフではQOLが悪いほうが高い数字になりますから、きちんと付けていない方が、きちんと付けた方よりQOLが悪かったのです。どうもこれは付け方にも問題があるぞ、ということが見えてくるかと思えます。

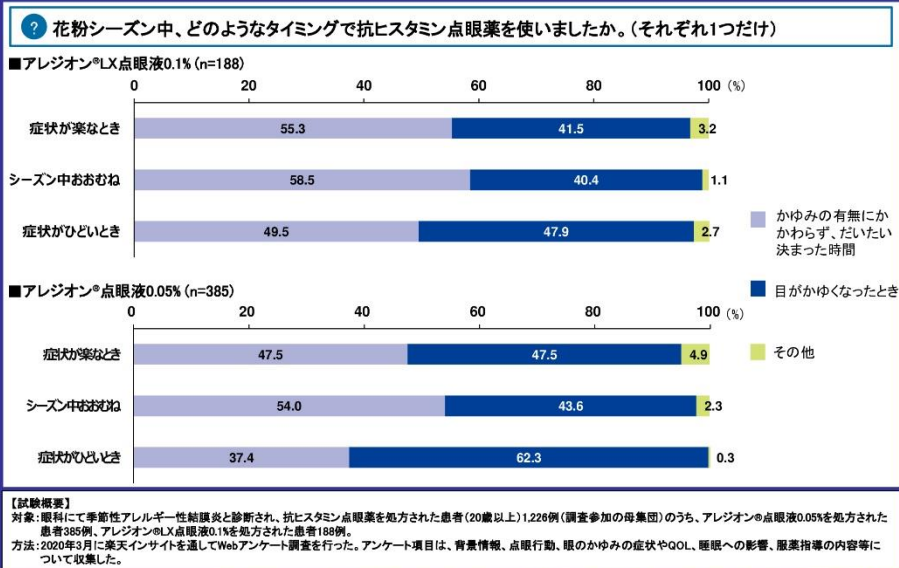
季節性アレルギー性結膜炎患者におけるエピナスチン塩酸塩点眼液の1日の点眼回数



「季節性アレルギー性結膜炎患者に対するWebアンケートを用いた点眼実態調査(2020年実施)」の結果における自社製品の抜粋集計(参天製薬(株)社内資料)

そして、このスライドでは、上のほうは1日2回の0.1%です。下の(0.05%)と比べると、同じエピナスチンで比べていますが、シーズン中おむねの点眼回数は、0.05%では17.1%、0.1%では42.6%で、2回になると少しきちんと回数を守って付けておられます。

季節性アレルギー性結膜炎患者における エピナスチン塩酸塩点眼液の1日の点眼タイミング



「季節性アレルギー性結膜炎患者に対するWebアンケートを用いた点眼実態調査(2020年実施)」の結果における自社製品の抜粋集計(参天製薬(株)社内資料)

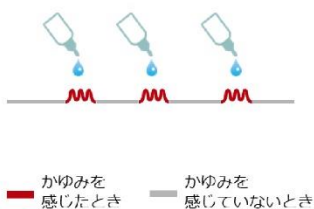
ただし、どのような時に付けるかということになると、2回のほうでも、やはりかゆい時に付けているのです。目がかゆくなった時、濃い色のほうです。ですから、回数も少しバラバラです。やはり、付けるのはどのような時かといわれると、かゆい時なのです。もし2回付けても4回付けても、かゆい時なので、かゆくない時は付けないということです。これでいいのかなということが一つ問題になりました。

「目のかゆみに悩まされにくい」治療とは

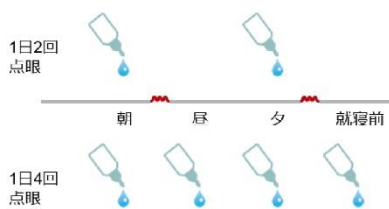
リアクティブからプロアクティブへ

かゆみを感じたときに「リアクティブ(re-active)」に点眼するのではなく、発症期間中はかゆみの有無にかかわらず、用法(回数・タイミング)を遵守して「プロアクティブ(pro-active)」に点眼することで、結膜中の薬物濃度を維持してかゆみの発生頻度減少を目指す。

▲リアクティブ点眼のイメージ図



▲プロアクティブ点眼のイメージ図



ステロイドはある意味対症療法ですけれども、この抗アレルギー点眼薬はかゆい時だけ付けるお薬ではありません。きちんと点眼回数が決まっているのは、スライドの右のほうにあるように、理想はプロアクティブ点眼です。かゆくならないように点眼してもらって、結膜中の濃度を維持して症状が出ないようにするのが理想です。この赤いところがかゆくなった時だとすると、今までは、どうも患者さんはかゆくなると付けていました。ですが、実際にやってほしいのは、このプロアクティブ点眼なのです。

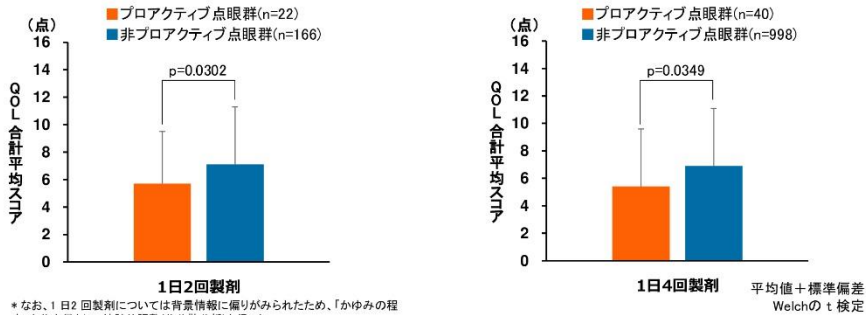
製剤別の点眼治療中のQOL:

QOL合計平均スコアでは1日2回製剤、1日4回製剤ともに「プロアクティブ点眼群」が「非プロアクティブ点眼群」より有意に低値であった。

② 抗ヒスタミン点眼薬を使った花粉シーズン中、季節性アレルギー性結膜炎の症状によって何か生活に支障はありましたか。

■ 用法遵守別の点眼治療におけるQOL合計平均スコア:

「勉強・仕事・家事の支障」、「疲労」、「倦怠感」、「イライラ感」についてスコア化
(なし:0点、軽い:1点、ややひどい:2点、ひどい:3点、とてもひどい:4点)し、各項目の平均を合計



* なお、1日2回製剤については背景情報に偏りがみられたため、「かゆみの程度」を共変量として統計的調整(共分散分析)を行った。

【試験概要】

対象: 眼科にて季節性アレルギー性結膜炎と診断され、抗ヒスタミン点眼薬を処方された患者(20歳以上)1229例
方法: 2020年3月12日~3月22日に楽天インサイトを適してWebアンケート調査を行った。「症状が家内時」、「シーズン中おむね」、「症状がひどい時」、いずれの状態でも「点眼回数」が「1日2回」又は「点眼回数が1日4回」、かつ「かゆみの有無にかかわらず、だいたい決まった時間に点眼する」と回答した症例をプロアクティブ点眼群とし、それ以外の症例を非プロアクティブ点眼群と定義した。自覚症状、QOL、フェイススケールについては日本アレルギー性結膜炎標準QOL調査票を参考にアンケート項目を作成した。

深川和己 他、アレルギーの臨床 40(13): 40-56 (2020)
(利益相反: 本研究は参天製薬株式会社の支援により行われ、著者には参天製薬株式会社とアドバイザリー契約を結んだ医学専門家が含まれている。著者の内3名は参天製薬株式会社の社員である)

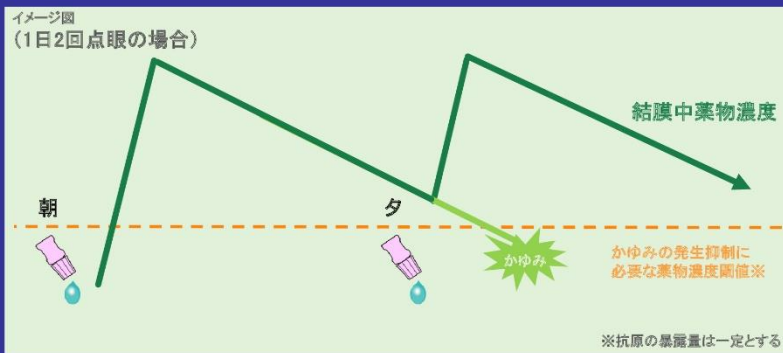
実際にそれで比べてみると、このオレンジがプロアクティブ点眼です。きちんと決まった時間に付ける。そして回数も守ります。そしてこちらがかゆくなった時とか、回数も守りません。そうすると、アレルギーに関係したQOLは悪くなってしまっているという状況です。

私たち眼科医も、こういった実態を目にすると、これで良かったのかなと思います。私たちは何と言って患者さんに処方していたかと。この処方箋は、処方箋に書かれても、院外処方だと患者さんが薬局に行ってまた聞きますよね。「これは何回と書いてありますが、どうやって付けたらいいのですか」。多分、そのような問いかけはあったと思うのです。ただ、やはりそこで回数だけだったのか、今言ったようにこう付けましようと言ってもらったのか。または私たち医者も、回数だけではなくて、患者さんに問われた時はきちんと行っていたかなという反省があります。

エピナスチン点眼液 0.1%の望ましい使い方

プロアクティブ点眼(あらかじめ点眼)

~結膜中の薬物濃度維持により、かゆみが気にならない目を作る~



かゆみの発生頻度を抑制するには、**用法を遵守**して、発症期間中はかゆみの有無にかかわらず継続的に点眼を行い、結膜中の薬物濃度を維持することが重要

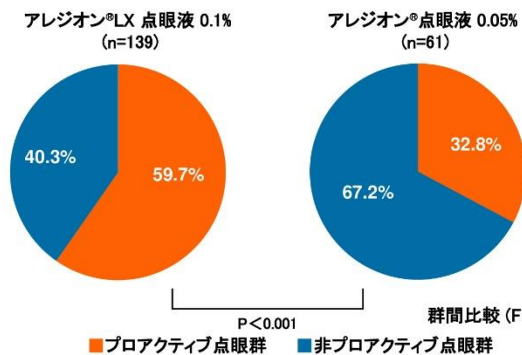
このデータが出て、実は私も、専門はアレルギーですなどと言いながら回数しか言っていなかったなということと、メカニズムからいってこれはかゆみ止めですよと言っていたかもしれないというのは、結構猛反省したところなのです。それ以来この付け方、ここにあるように、まず朝付けて結膜中の濃度を上げて、次は全くかゆくなってしまってからではなく、その前に付けてかゆくならないようにする、今回のテーマでもあるかゆみのない世界の一步はまずここからだなど、言うことを始めました。患者さんには何度も言っていれば伝わると思います。

ただ、このプロアクティブ点眼、アクティブになる前、プロアクティブというのは、誰が聞いても分かりませんよね。皆さん方も眼科で、今度からプロアクティブ点眼を1日2回してくださいと言われても分からないと思います。私はそのようなタイプの人間なので、これを勝手に「あらかじめ点眼」と名前を変えて、患者さんには、かゆくならない前にあらかじめ点眼してくださいと言うようにしました。講演する機会もあるので、全国の眼科の先生にも、ぜひそうしてくださいと言っています。これは結構分かりやすく、皆さんに通じた言葉だったと思います。かゆくならないからではなく、かゆくならない前にあらかじめですから、作用の時間を考えれば、それに応じたその方の生活パターンで1日2回、4回でもいいし、4回のは4回、2回のは2回付けていただくということになりました。

プロアクティブ点眼の実施率は、アレジオン®LX点眼液0.1%で59.7%、アレジオン®点眼液0.05%で32.8%で、アレジオン®LX点眼液0.1%群における実施率が有意に高値であった。

観察研究

エピナステン塩酸塩点眼液を処方された患者におけるプロアクティブ点眼実施率



本研究は、「プロモーションコード」/「医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領」の臨床比較試験で定められた二重盲検比較試験、無作為化比較試験ではありません。また、群間において患者背景に複数因子で不均質があることが認められている。

【試験概要】
 対象 : 眼科にて季節性アレルギー性結膜炎と診断され、抗ヒスタミン点眼薬を処方された患者 (20歳以上) 369例
 方法 : 2020年2月25日～3月22日に眼科16施設で実施した。来院時に同意を取得し、背景情報を確認した。また、来院2週間後にアンケートにて点眼回数などの使用状況や自覚症状・QOLなどを調査した。自覚症状・QOLについては日本アレルギー性結膜炎患者標準QOL調査票 (JACQLQ) を使用し、同意取得時 (0週)、同意取得2週間後で評価した。
 解析計画 : 参考として自社品であるアレジオン®点眼液0.05%と比較するため、他社品は除外した。1日4回製剤群のうち、エピナステン塩酸塩点眼液0.05%を処方された症例については、アレジオン®点眼液0.05%群として集計した。

福島敦樹 他、アレルギーの臨床 41(8): 37-46 (2021)

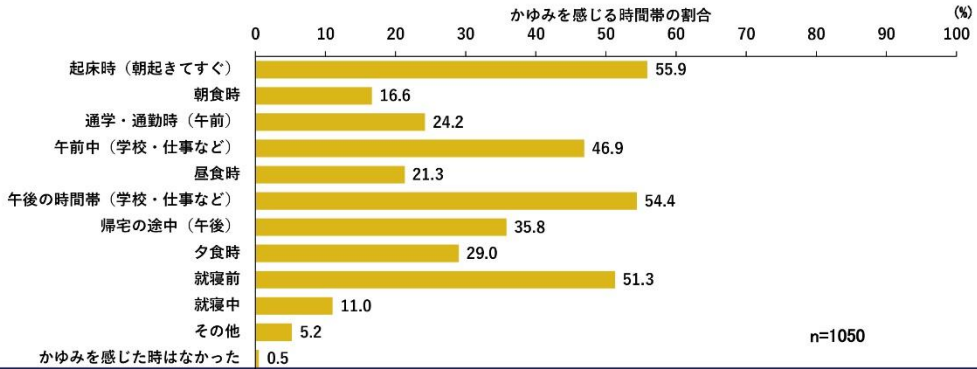
(利益相反: 本研究は参天製薬株式会社の支援により行われ、著者には参天製薬株式会社とアドバイザリー契約を結んだ医学専門家が含まれている。著者の内4名は参天製薬株式会社の社員である)

実際にこのあらかじめ点眼、プロアクティブ点眼をするにはどちらがやりやすいかということ、ここにあるように、こちら (左) が1日2回ですね。こちら (右) が4回です。オレンジのほうが、あらかじめ点眼、プロアクティブ点眼。(左が) やりやすく、実施率が高い結果でした。やはり回数を決めてだと、たくさんだと、どこかが抜けてしまいます。逆に言えば、長時間効果が維持できるものであれば、回数が少なくて、自分の決めた時間で継続できるという傾向が見えてきたのではないかと思います。

目のかゆみを感じた時間帯は「起床時(朝起きてすぐ)」が55.9%、「午後の時間帯(学校・仕事など)」が54.4%、「就寝前」が51.3%であった(複数回答可)

患者さんがかゆみを感じる時間帯

質問: 季節性アレルギー性結膜炎の症状(花粉症による目のかゆみ)について伺います。今年の花粉症シーズンの間(2022年12月~現在)に「抗ヒスタミン点眼薬」で治療中、かゆみをいつ頃感じましたか。全てお知らせください(いくつでも)



【試験概要】

目的: 抗ヒスタミン点眼薬の用法遵守状況や服薬指導状況の調査。また、用法用量を遵守する上で点眼行動に影響があると想定された項目(例: 点眼に期待している効果、点眼への不満点など)の調査。

対象: 眼科にて季節性アレルギー性結膜炎と診断され、眼のかゆみを有し、ヒスタミン₁受容体拮抗作用を有する点眼薬を眼科で処方された患者1,050例

方法: 株式会社インテージヘルスケアを通して2023年3月31日~2023年4月7日にWebアンケート調査を行った。「使用薬剤」、「眼のかゆみの状況」、「点眼行動の要因」について選択式アンケートにて調査を実施した

深川和己 他、アレルギーの臨床 40(13), 38-50, 2023

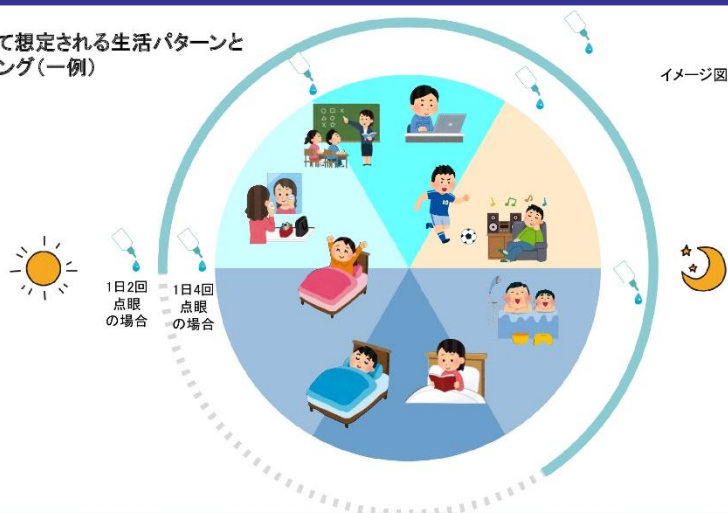
(利益相反: 本研究は参天製薬株式会社の支援により行われ、著者には参天製薬株式会社とアドバイザリ契約を結んだ医学専門家が含まれている。著者の内5名は参天製薬株式会社の社員である)

実際に今度は、患者さんに、どんな時にかゆいのですかを聞いた調査があります。これを見ると、一番上の寝て起きてすぐですね。それから午後の仕事の時間帯、それから寝る前です。私は半分、これは眠くてかゆいのではないかな、子どもなどは眠いと目をこするし、朝は目ヤニがくっついているしなどいろいろ考えて、これは必ずしも点眼をしてる・していないによるかゆみではないとは思いましたが、やはりこうしたサイクルを見てみると、

患者さんの活動時間と抗アレルギー点眼薬の用法設定

抗アレルギー点眼薬は、患者さんの活動時間に沿って薬効が持続するよう用法が設定されている。

■アレルギー性結膜炎患者において想定される生活パターンと抗アレルギー点眼薬の使用タイミング(一例)



寝ている時間、朝付けてと言うと時間切れになってしまうことも考えられます。実際、1日4回の点眼が、寝ている時間が8時間として、起きている時間は16を4で割ると4時間ずつです。これから説明しますがけれども、お薬の効果がどうかを見るのも、そういった時間を切ってアクションを起こして、データを取っていきます。

そうすると、1日4回の点眼は、やはり起きている時間にこのぐらいのタイミングで、ここにあるように $24 - 8 = 16$ 、 $16 \div 4 = 4$ なので、4時間ぐらいたったら付けてもらいます。もう一つのほうは1日2回で8時間ぐらいたったら付けてもらいます。そのぐらいでいいようになっているわけなのです。効果が維持できるということが、ある程度保証されていますね。もっと本当は効きますが、そのぐらいは効きます。ですから、きちんと付けてもらうということは、そういった効果が期待できるわけです。点眼回数というのはいかにならないし、タイミングもいかになりません。

開発から応用へ

アレジオン®眼瞼クリーム0.5%

さて、アレジオン®眼瞼（がんけん）クリーム0.5%が発売になったわけです。4回から2、今度は1回になるわけですね。

参天製薬はアレルギー治療の現状を考慮し、持続性を向上させた製剤として、1日1回投与型の眼瞼クリーム剤を開発

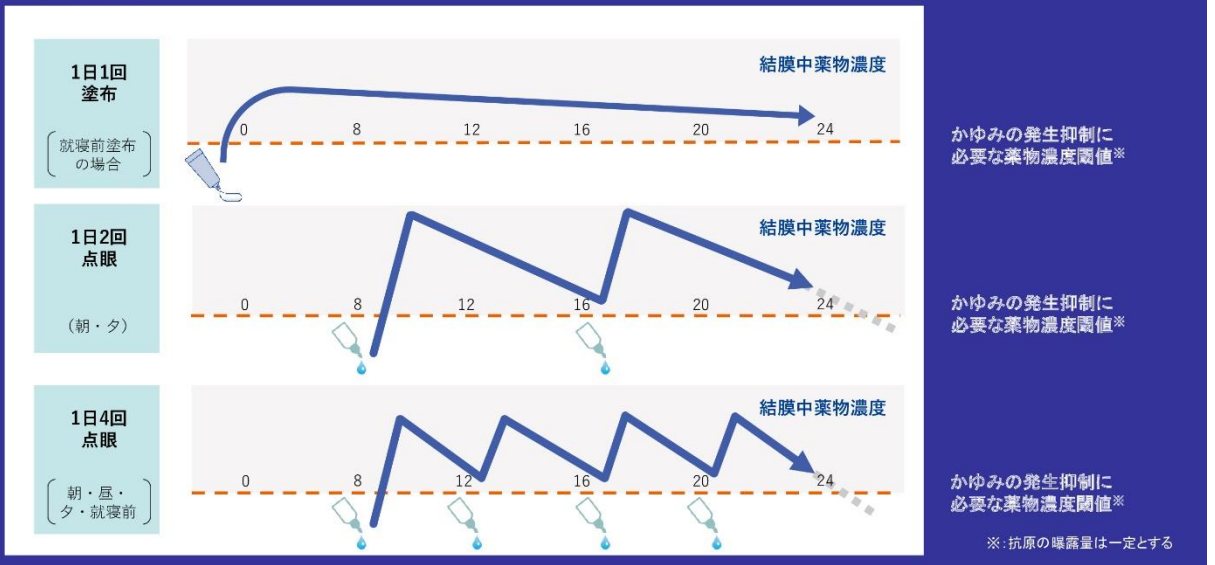
アレルギー性結膜炎治療におけるアレジオン®ファミリーのあゆみ

販売名	アレジオン®点眼液 0.05%	アレジオン®LX点眼液 0.1%	アレジオン®眼瞼クリーム 0.5%
有効成分	1mL中 エビナスチン塩酸塩 0.5mg	1mL中 エビナスチン塩酸塩 1mg	1g中 エビナスチン塩酸塩 5mg
pH	6.7~7.3	6.7~7.3	-
浸透圧比	0.9~1.1	0.9~1.1	-
性状	無色透明、無菌水性点眼剤	無色透明、無菌水性点眼剤	白色～淡黄白色のクリーム剤
効能・効果	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎	アレルギー性結膜炎
用法・用量	通常、1回1滴、 1日4回 （朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。	通常、1回1滴、 1日2回 （朝、夕）点眼する。	通常、適量*を 1日1回 上下眼瞼に塗布する。 [*片眼あたり約 30mg]
製品外観			

このように、4回だったのが2回になって、今度は1回塗るのです。目の中に入れるのではないですよ。今度は塗るお薬です。

かゆみの発生頻度減少を目指した治療には、適切な用法遵守が必要

イメージ図



そうすると、先ほどの図表で説明したように、このプロアクティブ、あらかじめ点眼して、ここでこのぐらいにこうなったら（点眼）とやってきましたけれども、このクリームは、例えば寝る前など1日1回の塗布で24時間経過した時点の効果を確認しています。こういったお薬なのです。

ですから、面倒ではないし、忘れることもないと思われれます。適当な時に付けて、実は切れてしまった時間があって、もしかしたらその時に、もっとかゆいからステロイドを下さいとなっていたかもしれません。だとしたら、これをずっと続けることでそのようなことも避けられる、便利にできるコンセプトではないかなと思います。

環境試験とCAC試験

花粉曝露量と症状の関係

一般にアレルギー性結膜炎の症状は、花粉曝露量が多いほど、アレルギー反応が強くなるので症状がひどくなる。

花粉飛散量や生活行動などの環境要因は薬効評価に影響を及ぼす。



右図: 花粉飛散量と症状の関係

	環境試験	CAC試験 (結膜抗原誘発試験)
試験方法	アレルギー性結膜炎症状を発症している被験者を対象に、日常生活内で薬効を評価する方法	抗原溶液を点眼することでアレルギー性結膜炎症状を人工的に誘発し、薬効を評価する方法
花粉飛散量や生活行動などの環境要因による薬効評価への影響	あり	なし

CAC試験なら環境要因の影響を排除することが可能

こういったお薬の開発は、今までも私はいろいろなものに携わってきたのですが、点眼薬の開発、特にアレルギー性結膜炎の点眼薬の開発で花粉症を相手にすると、とても難しいところがあります。その理由は、お薬の環境試験というものと患者さんにお付き合いいただいて、症状が出た時に実験に入ってもらいます。お薬を始めて2週間、4週間、8週間と見ていって、効いているお薬であれば、そうなるのだんだん良くなるわけですね。効かないもの、つまりプラセボと比べると、プラセボは薬が入っていないのでどんどん悪くなったりするわけです。ところが、効き目を評価したい最後の頃に花粉がバーンと飛んだりすると、せっかくいいかなと思っていたのに、また悪くなってしまうのです。花粉などの飛散量にとっても邪魔されてデータがうまく取れないということが、やはり花粉の飛び方も半端ではなくて、どんどん逆に、最近といいますか、後半はそのようなことが増えてきたのです。それが、今までやってきた環境試験というやり方です。

そこで目を付けたのが結膜抗原誘発試験です。これは既に最初のレボカバスチンでやった頃には、アメリカではすでにFDAで認可されている方法だったので、日本でもぜひこれをやりたいということで、やることにしました。これは花粉の飛散量には邪魔されません。

CAC試験とは？

(conjunctival allergen challenge test: 結膜抗原誘発試験)

■ CAC試験のポイント

● 被験者の症状をそろえることで、より精度の高い評価が得られる。

● 片眼をコントロールとすることで、同一個体での比較が可能。

● 抗原点眼のタイミングにより、試験薬の作用発現時間や作用持続時間を評価することができる。

■ CAC試験の方法

①一定基準以上のアレルギー反応がでる至適濃度(至適抗原濃度)を決定



②はじめに試験薬を点眼後、①で決定した至適濃度の抗原溶液を被験者に点眼して症状を誘発し、薬効を評価します。



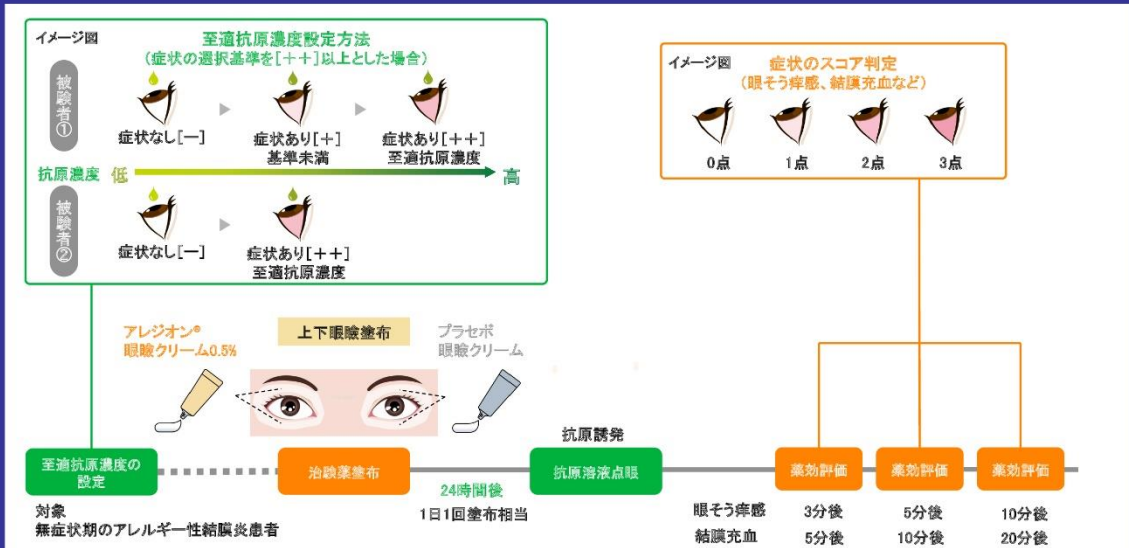
○ FDAでは以前から承認申請として採用。 × 安全性試験にはむかない。

ということかということ、花粉症の人は、花粉が飛んでいる時は症状が出るわけです。花粉が飛んでいない時期は、症状はないのですが、感作されているので、花粉目薬を付けてあげると症状が出ます。それを応用しています。

ここにあるように、片方をコントロールすることもできますし、今度は花粉を付けるタイミングでお薬との間を空ければ、どのぐらいの時間効いているかということも評価できます。ここにあるように、花粉目薬を付けながら実験をするのですが、次のシェーマのほうの方が分かりやすいかもしれません。

CAC試験

(conjunctival allergen challenge test: 結膜抗原誘発試験)

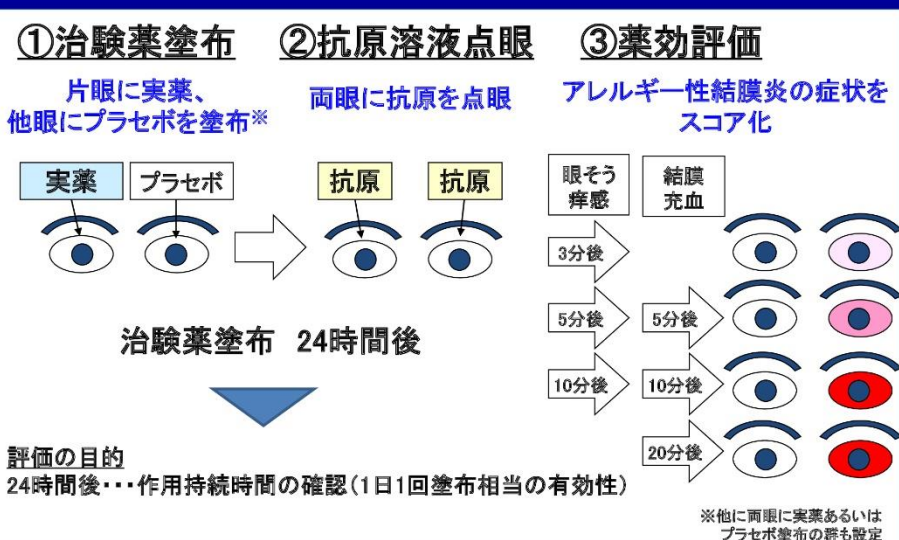


0.5% STN1011402 眼科用クリームのアレルギー性結膜炎を対象とした二重遮蔽比較試験—第Ⅲ相、検証的試験—、参天製薬(株)社内資料(承認時評価資料)

今回のクリームも、この方法で評価をしています。ここにあるように、まず最初は症状がない患者さんにご協力いただきます。来ていただいて、それぞれの方がどのぐらいの花粉の目薬で症状が出るかをあらかじめ調べておきます。薄い、中ぐらい、濃い（目薬がある）とすると、この人は濃い目薬をすると、今回評価しようと思う程度の症状、例えばかゆみや充血が出ます。こちらの番号の人はこの濃さ、こちらの番号の人はこの濃さで十分出ました、といったようにをあらかじめ調べておきます。

そして、別の日に来てもらって、片方に、アレジオンの眼瞼クリームを目の周りに塗ります。片方はプラセボの眼瞼クリームを塗ります。そして、ここから24時間これが効いているかどうかが必要なので、24時間経ってから、あらかじめ調べていたスギの濃さの目薬を付けます。これが効いていれば、この3分後、5分後、10分後に、プラセボを塗ったほうに比べて、症状が軽く済むということです。このような調べ方をすれば、外で花粉は飛んでいけませんので、ピュアにお薬の効果を調べることができるのです。今、抗ヒスタミン作用のあるお薬は、こういった調べ方でやっています。今回は、最初に入れるお薬が点眼ではなくて、塗り薬、まぶたに塗るクリームだったわけなのです。

アレジオン®眼瞼クリーム0.5%の薬効評価 CAC試験の方法



次のシェーマに入りますけれども、これは縦にしたものです。実際に効いていれば、お薬を塗ったほうは、3分経とうが、5分経とうが症状が軽い、ほとんど出ないですね。ところがこちらはプラセボですから、モロに花粉抗原にさらされているだけで何もセーブできません。この差を見て効果があったかどうかということの評価するわけです。外には花粉がないので、この花粉抗原だけの効果が十分見られます。

第Ⅲ相CAC試験では、塗布24時間後時点の抗原誘発時の3時点の平均眼そう痒感スコアにおいて、エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%のプラセボ眼薬クリームに対する優越性が検証された

試験結膜抗原誘発試験 (CAC試験) : 結果概要

主要評価項目(検証的項目): 塗布24時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコア(眼単位比較、3時点平均スコア)

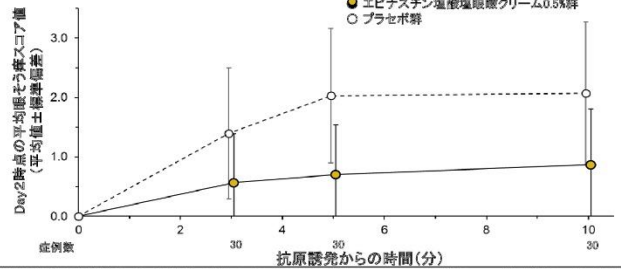
- エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%は、塗布24時間後の抗原誘発時の3時点(3、5、10分後)の平均眼そう痒感スコア抑制において、プラセボ眼薬クリームに対する優越性が検証された(p<0.0001、線形混合効果モデル)

● 抗原誘発時[塗布24時間後]の眼そう痒感スコア(眼単位比較、3時点平均スコア)

エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%群		プラセボ眼薬クリーム群	
最小二乗平均値±標準偏差	0.71±0.75	最小二乗平均値±標準偏差	1.83±0.99
エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%群 - プラセボ眼薬クリーム群			
群間差	95%信頼区間	P値	
-1.12	-1.559, -0.686	<0.0001	

副次評価項目: 塗布24時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコア(眼単位比較、3時点別)

- 抗原誘発時[塗布24時間後]の3時点(3、5、10分後)別の眼そう痒感スコアの推移



目的	無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象に、スギ花粉抗原により誘発される眼そう痒感及び結膜充血におけるエピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%(1回約30mg、単回投与、上下眼薬塗布)のプラセボ眼薬クリームに対する優越性を検証し、また安全性を検討する
対象	両眼ともスギ花粉抗原溶液の点眼により眼そう痒感スコア、眼結膜充血スコアともに2以上を示す、無症状期の季節性アレルギー性結膜炎患者(30例)
治験デザイン	無作為化二重盲検比較試験
方法	<ul style="list-style-type: none"> スギ花粉抗原溶液を用い、あらかじめ患者ごとの至適抗原濃度を決定した後、置換ブロック法により片眼へエピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%、他眼薬にプラセボ眼薬クリームを無作為に割付け、二重遮蔽下で各上下眼薬に1回約30mgを単回塗布し、24時間後に抗原誘発した。 眼そう痒感スコアは抗原誘発3、5、10分後の3時点で、結膜充血スコアは抗原誘発5、10、20分後の3時点で評価した。
評価項目	有効性評価項目 <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目(検証的項目): 抗原誘発時(Day 2、塗布24時間後[1日1回塗布相当])の3時点の平均眼そう痒感スコア、および3時点の平均結膜充血スコア* 副次評価項目: 抗原誘発時の眼そう痒感スコア、結膜充血スコア、眼結膜充血スコアおよび眼球結膜充血スコア 安全性評価項目: 有害事象および副作用、眼科的検査(眼圧測定、眼底検査) <p style="text-align: right;">(*眼結膜充血スコア及び眼球結膜充血スコアの合計)</p>

0.5% STN1011402 眼科用クリームのアレルギー性結膜炎を対象とした二重盲検比較試験-第Ⅲ相、検証的試験-1、参天製薬(株)社内資料(承認時評価資料)

これは実際に今回のクリームで(試験を)やった結果です。この3分、5分、10分、こちら(上)がプラセボです。この眼そう痒スコア値の平均値が、プラセボに比べて優越性が証明されました。これで、このアレジオンのクリームが花粉抗原に対して有意に効果があったということが分かりました。

第Ⅲ相CAC試験では、塗布24時間後時点の抗原誘発時の3時点の平均結膜充血スコアにおいて、エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%のプラセボ眼薬クリームに対する優越性が検証された

試験結膜抗原誘発試験 (CAC試験) : 結果概要

主要評価項目(検証的項目): 塗布24時間後抗原誘発時の結膜充血スコア(眼単位比較、3時点平均スコア)

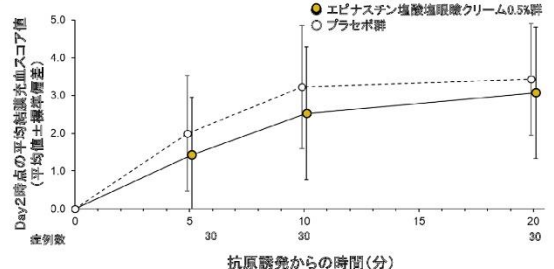
- エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%は、塗布24時間後の抗原誘発時の3時点(5、10、20分後)の平均結膜充血スコアをプラセボ眼薬クリームに比べて有意に抑制したことから、エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%のプラセボ眼薬クリームに対する優越性が検証された(p=0.0097、線形混合効果モデル)

● 抗原誘発時[塗布24時間後]の結膜充血スコア(眼単位比較、3時点平均スコア)

エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%群		プラセボ眼薬クリーム群	
最小二乗平均値±標準偏差	2.34±1.58	最小二乗平均値±標準偏差	2.89±1.47
エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%群 - プラセボ眼薬クリーム群			
群間差	95%信頼区間	P値	
-0.54	-0.947, -0.142	0.0097	

副次評価項目: 塗布24時間後抗原誘発時の結膜充血スコア(眼単位比較、3時点別)

- 抗原誘発時[塗布24時間後]の3時点(5、10、20分後)別の結膜充血スコアの推移



目的	無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象に、スギ花粉抗原により誘発される眼そう痒感及び結膜充血におけるエピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%(1回約30mg、単回投与、上下眼薬塗布)のプラセボ眼薬クリームに対する優越性を検証し、また安全性を検討する
対象	両眼ともスギ花粉抗原溶液の点眼により眼そう痒感スコア、眼結膜充血スコアともに2以上を示す、無症状期の季節性アレルギー性結膜炎患者(30例)
治験デザイン	無作為化二重盲検比較試験
方法	<ul style="list-style-type: none"> スギ花粉抗原溶液を用い、あらかじめ患者ごとの至適抗原濃度を決定した後、置換ブロック法により片眼へエピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%、他眼薬にプラセボ眼薬クリームを無作為に割付け、二重遮蔽下で各上下眼薬に1回約30mgを単回塗布し、24時間後に抗原誘発した。 眼そう痒感スコアは抗原誘発3、5、10分後の3時点で、結膜充血スコアは抗原誘発5、10、20分後の3時点で評価した。
評価項目	有効性評価項目 <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目(検証的項目): 抗原誘発時(Day 2、塗布24時間後[1日1回塗布相当])の3時点の平均眼そう痒感スコア、および3時点の平均結膜充血スコア* 副次評価項目: 抗原誘発時の眼そう痒感スコア、結膜充血スコア、眼結膜充血スコアおよび眼球結膜充血スコア 安全性評価項目: 有害事象および副作用、眼科的検査(眼圧測定、眼底検査) <p style="text-align: right;">(*眼結膜充血スコア及び眼球結膜充血スコアの合計)</p>

0.5% STN1011402 眼科用クリームのアレルギー性結膜炎を対象とした二重盲検比較試験-第Ⅲ相、検証的試験-1、参天製薬(株)社内資料(承認時評価資料)

こちらは、もう一つの充血のほうですね。充血のほうも、いずれの検査した時間もプラセボに対して優越性が評価されました。

第Ⅲ相CAC試験では、いずれの投与群でも有害事象は認められなかった

- 試験結膜抗原誘発試験(CAC試験):結果概要

安全性

本試験においては、いずれの投与群でも重篤な有害事象および他の重要な有害事象(試験の中止に至った有害事象)を含め、有害事象は認められなかった

(詳細は、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照ください)

目的	無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象に、スギ花粉抗原により誘発される眼そう痒感及び結膜充血におけるエビナステン塩酸塩眼薬クリーム0.5%(1回約30mg、単回投与、上下眼薬塗布)のプラセボ眼薬クリームに対する優越性を検証し、また安全性を検討する
対象	両眼ともスギ花粉抗原溶液の点眼により眼そう痒感スコア、眼球結膜充血スコアともに2以上を示す、無症状期の季節性アレルギー性結膜炎患者(30例)
試験デザイン	無作為化二重盲検比較試験
方法	・スギ花粉抗原溶液を用い、あらかじめ患者ごとの至適抗原濃度を決定した後、置換ブロック法により片眼薬へエビナステン塩酸塩眼薬クリーム0.5%、他眼薬にプラセボ眼薬クリームを添作薬に割付け、二重遮蔽下で各上下眼薬に1回約30mgを単回塗布し、24時間後に抗原誘発した。 ・眼そう痒感スコアは抗原誘発3、5、10分後の3時点で、結膜充血スコアは抗原誘発5、10、20分後の3時点で評価した。
評価項目	有効性評価項目 ・主要評価項目(検証的項目):抗原誘発時(Day 2、塗布24時間後[1日1回塗布相当])の3時点の平均眼そう痒感スコア、および3時点の平均結膜充血スコア ・副次評価項目:抗原誘発時の眼そう痒感スコア、結膜充血スコア、眼薬結膜充血スコアおよび眼球結膜充血スコア 安全性評価項目:有害事象および副作用、眼科的検査(眼圧測定、眼底検査) (*眼薬結膜充血スコア及び眼球結膜充血スコアの合計)

0.5% STN1011402 眼科用クリームのアレルギー性結膜炎を対象とした二重盲検比較試験-第Ⅲ相、検証的試験-、参天製薬(株)社内資料(承認時評価資料)

安全性のほうも、本試験においては有害事象は認められず、今回の試験が終わっています。

第Ⅲ相長期投与試験(環境試験)

安全性:

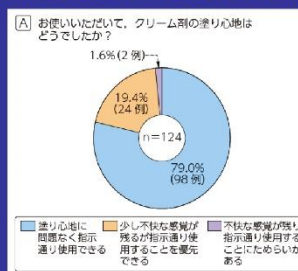
副作用は、アレジオン®眼薬クリーム0.5%群で124例中2例(1.6%)に認められた。眼薬そう痒症2例(1.6%)および眼薬紅斑1例(0.8%)で、試験期間中または試験中止後に無治療で回復した。本試験においては、死亡、その他重篤な有害事象および試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

有効性:

アレジオン®眼薬クリーム0.5%群について、眼そう痒感を含むすべての自覚症状スコアは、投与開始8日目以降、すべての評価時点において投与開始時に比べて有意な減少を認めた(p<0.01、対応のあるt検定)。

[参考情報]その他:患者アンケート調査

『お使いいただいて、クリーム剤の塗り心地はどうか』に対し、被験者の79.0%が「塗り心地に問題なく指示通り使用できる」、19.4%が「少し不快な感覚が残るが指示通り使用することを優先できる」と回答した。



試験方法

対象:アレルギー性結膜炎を有する12歳以上の患者186例(アレジオン®眼薬クリーム0.5%群124例、アレジオン®LX点眼液0.1%群(参考群)62例)

方法:対象患者をアレジオン®眼薬クリーム0.5%群またはアレジオン®LX点眼液0.1%群に無作為に割付け、それぞれアレジオン®眼薬クリーム0.5%を片眼につき1回約30mg、1日1回、両眼薬(上下眼薬)に8週間塗布、またはアレジオン®LX点眼液0.1%を1回1滴、1日2回(朝、夕)、両眼に8週間点眼した。

薬剤の使用感等の調査

被験者を対象として、Day 57または試験中止時にアレルギー性結膜炎治療に関する選択式アンケート調査を実施のうえ、各薬剤の使用感等を評価した。

庄司 純 他、眼科, 66, 267 (2024) 利益相反:本研究は参天製薬株式会社研究費用を負担し、企業主導試験として実施された。

もう一つは、お薬を長く使っていくわけですが、長く使って大丈夫かどうかというのも、環境試験で、実際の患者さんに花粉のシーズンなどに8週間使ってみて、それで良かったかどうかを見えています。その結果は、スライドの通りです。そして効果も8週間のいずれの時点でも出ています。これはほとんど点眼と同じような結果です。

アンケートを取っていますが、「クリーム剤の塗り心地はどうか」に対して、だいたいの方が大丈夫です。問題なく使えています。

【参考情報】その他:患者アンケート調査

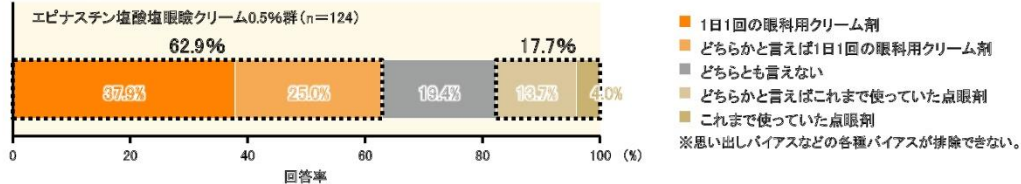
エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%を8週間使用後、使用感等についてのアンケート調査を行った結果、毎日タイミングを守って使い続けるのに負担が少ない薬として、エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5% (1日1回の眼科用クリーム剤)を選じた患者の割合*は62.9% (78例/124例)であった。

*:「これまで使っていた医療用の抗アレルギー点眼剤と、1日1回塗布の眼科用クリーム剤とでは、毎日タイミングを守って続ける場合、どちらのお薬が生活の中で負担が少ないお薬だと思いますか?」という質問に対し、「1日1回の眼科用クリーム剤」または「どちらかと言えば1日1回の眼科用クリーム剤」と回答した患者の割合。

■使用感等についてのアンケート調査

(エピナスチン塩酸塩眼薬クリーム0.5%群のみ)

「これまで使っていた医療用の抗アレルギー点眼剤と、1日1回の眼科用クリーム剤とでは、毎日タイミングを守って続ける場合、どちらのお薬が生活の中で負担が少ないお薬だと思いますか?」



方法: 57日目または治験中止時に、アレルギー性結膜炎治療に関する選択式アンケート調査を実施のうえ、各薬剤の使用感等を評価した。

8. 重要な基本的注意
- 8.1 本剤の使用により効果認められない場合には、豊然と長期にわたり投与しないよう注意すること。

1) 0.5% STN1011402 眼科用クリームのアレルギー性結膜炎を対象としたオープンラベル長期投与試験-第III相一、参天製薬(株)社内資料(承認時評価資料)
2) 庄司純 他: 眼科, 68, 267 (2024) 利益相反: 本研究は参天製薬株式会社が研究費用を負担し、企業主導治験として実施された。

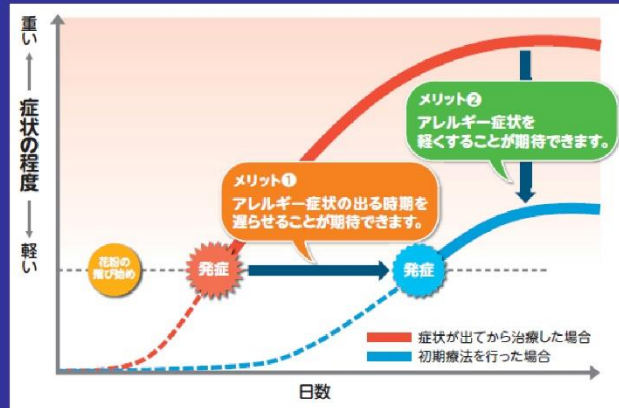
こちらのアンケート結果は、回数の問題なのですけれども、実際に使うとしたら、眼科用クリームと今までの点眼と、毎日タイミングを守って使う場合、どちらが負担が少ないお薬だと思いますかという質問です。1日1回のクリーム、これが結構多いですね。それから、どちらかと言えばという方は25.0%でした。多少の遠慮などもあったかもしれませんが、やはり回数が少ないもの続ける、そしてきちんと付けるという意味では良かったかと思います。

花粉症治療への期待

さて、花粉症治療への期待です。

初期療法とは・・・

スギ花粉初期の症状がないか、あってもごく軽度の時期から開始する治療
花粉飛散期の症状を軽減、症状発現時期の短縮が期待できる



高村悦子 : アレルギーの臨床 14, 650, 1994
斎藤圭子 : あたらしい眼科 17, 1199, 2000
海老原伸行 : あたらしい眼科 24, 1523, 2007
深川和巳他 : アレルギー・免疫 22, 1270, 2015

先ほどの海老原先生のお話とも混ざりますけれども、こういったクリームをきちんと付ける時に、回数が少ないということも便利なのですが、花粉症の時に、抗アレルギー薬の一番良いところはこの初期療法だと私は思っています。スギ花粉初期の、症状がないか、あってもごく軽度の時期から開始して、その結果、花粉飛散時期の症状を軽くしたり、それから症状発現時期の短縮が期待できる治療です。

私が興味を持ってやり出したのはだいぶ前ですけれども、いろいろな先生方が、いろいろな抗アレルギー点眼薬でこれをお試しになって、先ほど、最後に2010年のデータを海老原先生はお示しになりましたけれども、エピナスチンでも出ています。

アレルギー炎症の発症

抗原暴露⇒粘膜の過敏性亢進⇒発症

最小持続炎症 Minimal Persistent Inflammation (MPI)

繰り返される低レベルの抗原暴露によって症状は発現しないが、抗原に対する過敏性が亢進
鼻粘膜に、炎症細胞浸潤 (Canonica GW, 2009)

MPIの状態が持続すると少量の抗原暴露でも症状惹起

プライム効果 priming effect

いったん発症すると、少ない抗原量でも症状が持続

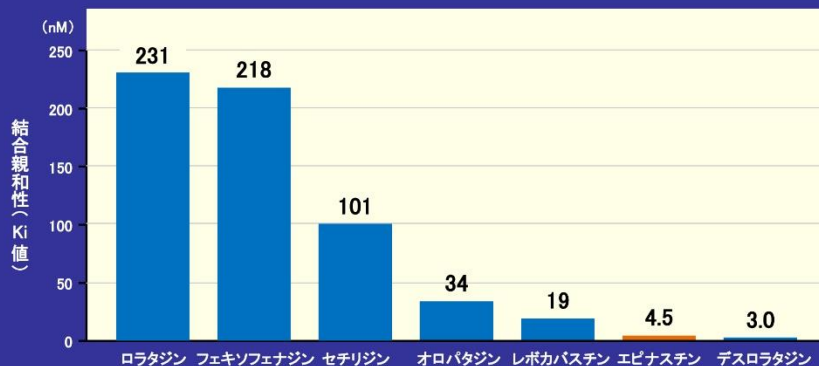
最小持続炎症を治療し、痒くならない目を作る

早く始めるのがどうしていいかということですね。実は、これはアレルギーの炎症の少し不思議なところで、抗原の暴露があると結膜の過敏性が亢進します。これは耳鼻科の先生たちが前から詳しく研究なさっていますけれども、そして発症します。そうすると、これはどういうことか。その最小持続炎症、繰り返される低レベルの抗原暴露があると、患者さんが自覚するほどの症状は発現していなくても、粘膜では過敏性が亢進、つまりアレルギーの炎症と同じような炎症が実は起きているのです。花粉症の始まりぐらいに、少しかゆいかなという時期があるかもしれません。実はそのくらいから始まっているのです。

このような状態が持続すると、少量の抗原暴露でも症状が起きてしまいます。いったんアレルギーの炎症が起きると、花粉の量で症状が良くなったり悪くなったりするものではありません。いったんひどいところまで行くと、（花粉が）少ないからといって急に治ってしまうわけではないのです。だらだら続きます。だったら最初のうちにたたいておいてあげて、起きたとしても軽く済むように。これが、かゆくならない目をつくるという意味では、初期療法の一つの大事なポイントだと思っています。実際、どの抗アレルギー点眼薬でも、先ほど示したように初期療法の効果は出ています。

ヒスタミンH₁受容体への結合親和性 (in vitro)

ヒスタミンH₁受容体を発現させたCHO細胞において、エピナスチン及び各種抗ヒスタミン薬は、ヒスタミンH₁受容体に対し、以下の親和性を示した。



【試験概要】

方法: 第二世代非鎮静性抗ヒスタミンH₁受容体に対する結合親和性について、ヒスタミンH₁受容体を発現させたCHO細胞(チャイニーズハムスター卵巣細胞)を用いて、ヒスタミンH₁受容体への3H-ピリラミンの結合に対する競合能から各薬剤の結合親和性(Ki値)を算出した。

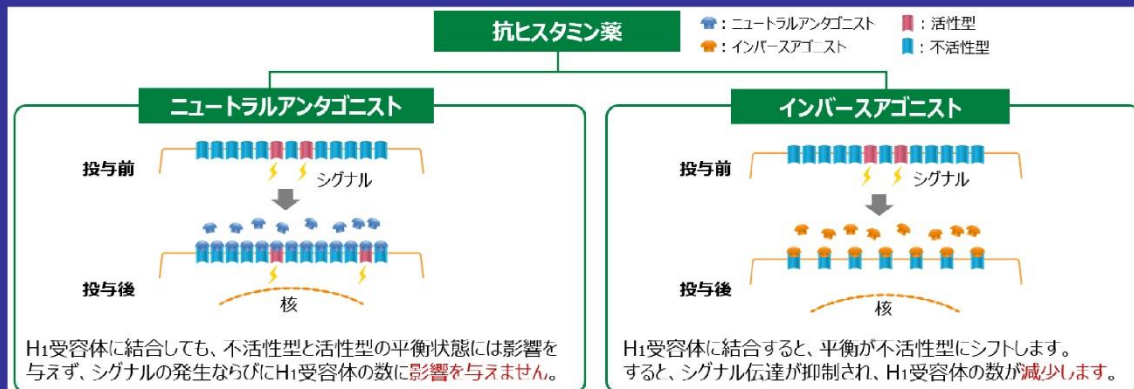
Matsumoto Y. et al.: Pharmacology, 81 (3) :266-274(2008)より作図

実は、エピナスチンは少し魅力的なところがあります。これは抗ヒスタミン薬のレセプターへの結合能、ヒスタミン受容体への結合親和性を示したものですけれども、数が小さいほど親和性が高いのです。エピナスチンは、点眼薬の中でも数がかなり小さいところ。これは、これはアレルギーの炎症の少し不思議なところで、抗原の暴露があると結膜の過敏性が亢進します。これは耳鼻科の先生たちが前から詳しく研究なさっていますけれども、そして発症します。そうすると、これはどういうことか。その最小持続炎症、繰り返される低レベルの抗原暴露があると、患者さんが自覚するほどの症状は発現していなくても、粘膜では過敏性が亢進、つまりアレルギーの炎症と同じような炎症が実は起きているのです。花粉症の始まりぐらいに、少しかゆいかなという時期があるかもしれません。実はそのくらいから始まっているのです。

参考情報：インバースアゴニストとしての影響 (in vitro)

抗ヒスタミン薬にはニュートラルアンタゴニストとインバースアゴニストがあり、インバースアゴニストは、発症初期から使用することでヒスタミンH₁受容体数を減少させることが報告されている。

■インバースアゴニストとヒスタミンH₁受容体数減少⁶⁾

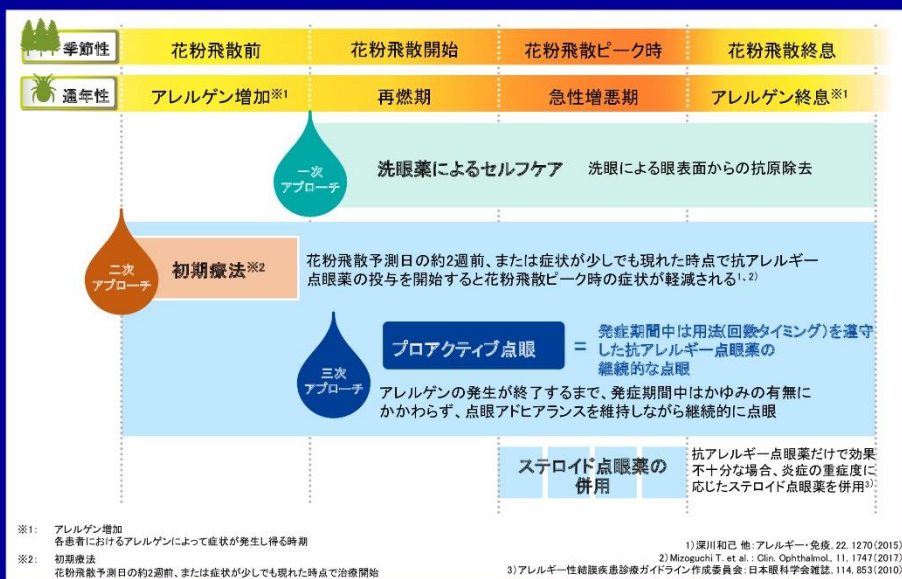


6) Mizuguchi H. et al.: Int. Immunopharmacol., 15, 539 (2013)

そうするとどうなるかということ、このインバースアゴニスト作用。抗ヒスタミン薬の内服などでは、インバースアゴニスト作用があるものが通常になっていますが、実際にヒスタミンの中ではこのインバースアゴニスト作用が、実は、別にそれほどアレルギー反応が起きていない時も、H₁受容体は、活性型と不活性型を行ったり来たりしています。このような時に、エピナスチンのような、インバースアゴニスト作用のあるお薬が、H₁受容体に結合すると、平衡が不活型に変わるのです。ということは、ヒスタミンが来ても反応しない、つまりヒスタミンレセプターの受容体の数が減少したのと同じようなところへ持っていけます。これもこのお薬の一つの魅力だと思えます。

アレルギー性結膜炎の治療

アレルギー性結膜炎におけるかゆみの発生頻度を少なくするための点眼治療

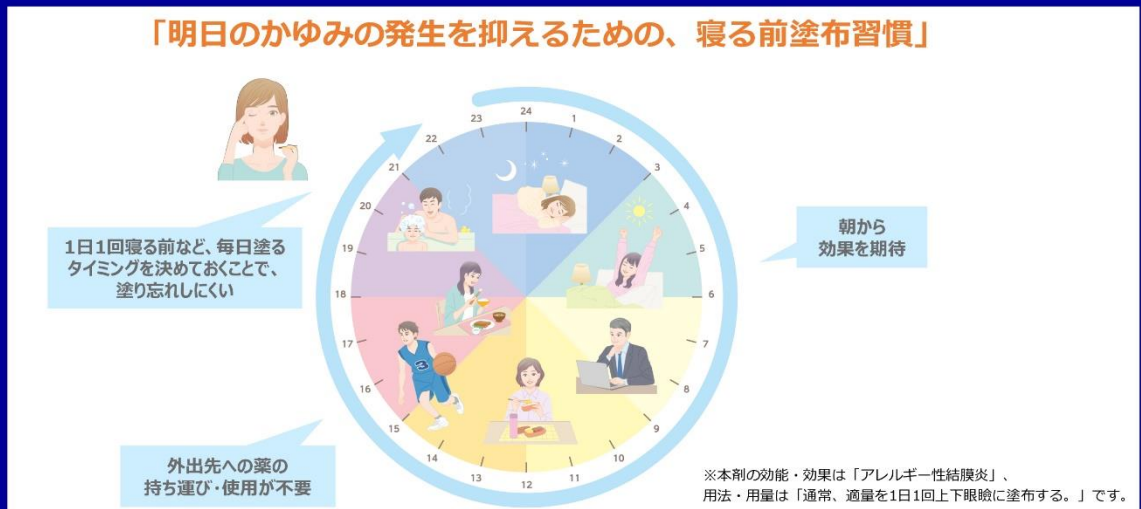


まとめになりますけれども、先ほど海老原先生もお示しになりました、まず初期療法です。今少し強調しましたけれども、私は、これは抗アレルギー薬の点眼薬で一番いい使い道だと思っています。この時期から始めます。これが1回でも済むというのは、症状もあまりないので、患者さんとしては忘れがちですね。そのような時に使えるということはいいことです。そして、始まったらプロアクティブです。かゆくなる前にきちんと付けて続けるということ、これが抗アレルギー点眼薬、抗アレルギー局所薬のいいところですよ。

目のかゆみの発生頻度を抑えるためのアレジオン®眼瞼クリーム の使い方(一例)

発症期間中は症状のあるなしにかかわらず、お薬を1日1回、毎日同じタイミングで使用しましょう

「明日のかゆみの発生を抑えるための、寝る前塗布習慣」



ですから、例えば一例ですが、寝る前に付けて、24時間、1日効くのだとしたら、もうこのタイミングを思い出す必要はないのです。それと、お仕事に持って行くのを忘れてしまったりしても大丈夫です。その場で、人前で付けるのが嫌だからなどと言う必要もありません。そういった意味では、この1日1回というのは、4回より2回のほう、2回よりもやはり1回のほうがもっと良かったという結果が期待できるのではないかと思います。その結果、きちんと付けてもらって、もちろんステロイドは使わずにこのひどい時期に過ごせたら、それは患者さんにとって大いに幸せなことだと思います。かゆみのない世界へ進めるかもしれません。以上です。終わります。ありがとうございました。

「アレジオン®眼瞼クリーム0.5%」 開発背景およびSantenの製品開発の方針

2024年7月18日

参天製薬株式会社
製品開発本部 プロジェクトマネジメントグループ
小山真治



小山：どうぞよろしく申し上げます。参天製薬製品開発本部 小山と申します。本日はプレスセミナーにご参加いただきありがとうございます。私のほうからは、Santenがどのようなことを考えて製品開発に取り組んでいるのか、その考えについてご紹介させていただきたいと思えます。

Santenのコミットメント

Santenは、眼科領域に特化したスペシャリティ・カンパニーとして、世界中の患者さんや生活者、医療関係者の皆さまへの価値ある製品やサービスの提供を通じ、人々の「Happiness with Vision」を実現することを目指しています。

WORLD VISION

Santenが目指す理想の世界

Happiness with Vision

世界中の一人ひとりが、Best Vision Experience を通じて、それぞれの最も幸福な人生を実現する世界を創り出したい。

こちら、SantenのWorld Visionです。Santenの社会に対するコミットメントで、Santenが目指す理想の世界を表しています。Santenは眼科に特化したスペシャリティ・カンパニーとして、価値ある製品やサービスの提供を通じて、人々のHappiness with Visionを実現することを目指しています。世界中の一人一人がBest Vision Experienceを通じて、それぞれの最も幸福な人生を実現する世界をつくり出したいという思いが込められています。

Santenの価値観

私たちSantenは、あらゆる活動において、患者さんをはじめとする「人」を中心に考え、行動することを大事にしています。

中心となる価値観

People Centricity

世界中の一人ひとりが「見る」を通じて
幸せな人生を実現するために。

私たちSantenはあらゆる活動において、
必ず「人」を中心に考え、行動します。



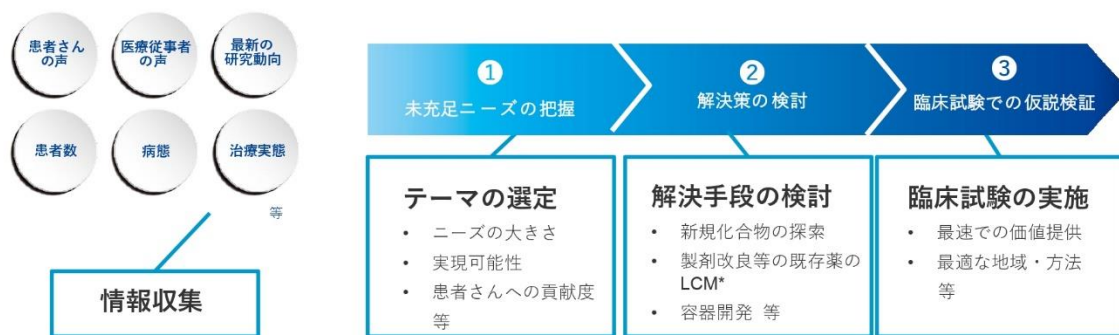
3

© 2024. Santen Pharmaceutical Co., Ltd. All rights reserved.



理想の世界を目指して、Santenはあらゆる活動において、患者さんをはじめとする、「人」を中心に考えて行動することを大切にしています。

Santenの大切にするアプローチ



* LCM (ライフサイクルマネジメント)

医薬品におけるライフサイクルマネジメント (LCM) とは、既存薬の製品価値を高めるため、適応される疾患の拡大や剤形の追加、有効性や安全性等の付加価値向上の実現に向けて、継続的な改良を重ねていくことを示します。

4

© 2024. Santen Pharmaceutical Co., Ltd. All rights reserved.



Santenが掲げます、Happiness with Visionの実現において、より多くの患者さんに適切な治療を届けるために、Santenが製品開発、それからサービスの開発において大切にしているアプローチをお示ししています。

まず、患者さんの声や医療従事者の方のお困り事、最新の研究動向、それから病態、治療実態などを把握して、未充足ニーズが何であるのかといったことを把握します。未充足ニーズに対してSantenにどのような貢献ができるのか、あるいは何を優先的に取り組むべきなのか、テーマを選定してまいります。その後未充足ニーズの解決策の検討に入ります。ピカピカの新薬を開発する場合がありますし、既存製品の適応拡大であったり、既存製品の剤形の改良・追加などによって、より早く患者さんに治療手段をお届けするといった、ライフサイクルマネジメントと呼ばれるアプローチが適切と考えられる場合もあろうかと思えます。

あるいは患者さんが使いやすい容器の開発をしたり、患者さんが治療に取り組みやすい情報提供をすることも大切に考えています。課題の解決手段を特定しましたら、必要に応じて臨床試験を実施して、仮説の検証をまいります。ここから、本日のテーマでありますアレルギー性結膜炎の治療におけるSantenのアプローチについてお話しさせていただきたいと思えます。

Santenが目指すアレルギー性結膜炎治療の世界観

これまでの

「発生したかゆみを抑える」
「出てから対処”から」

かゆみをとまう生活は、患者さんのQOLに影響も¹⁻³⁾

Solution!

これからは

「かゆみの発生を抑える」
「出ないように対処”へ」

かゆみから解放された生活で、患者さんのQOLが向上！

「現在自社で販売している製品における有効性を示しているわけではありません」

1) 深川和己 他：アレルギーの臨床, 39, 825 (2019)

利益相反：著者は本調査を実施した参天製薬株式会社とアドバイザー契約を結んだ医学専門家および参天製薬株式会社の社員である。

2) 南由優 他：日鼻誌 49, 4 (2010)

3) 深川和己：アレルギー・免疫 15, 1554 (2008)

© 2024. Santen Pharmaceutical Co., Ltd. All rights reserved.

Santen

お示ししているのは、Santenが目指すアレルギー性結膜炎治療の世界観です。先生方のご講演の中で勉強しましたように、アレルギー性結膜炎の治療の主体は、抗アレルギー点眼薬による治療になります。ただ、先生のご講演の中でもありましたように、患者さんは意外と抗アレルギー点眼治療を、かゆみ止めというような使い方をされています。かゆみ止めのような使い方をされますと、そもそも患者さんはかゆみを感じていらっしやいますし、薬の効果が切れれば、またかゆみを繰り返すということで、患者さんのQOLが低下するといった問題があります。このような世界を変えていくべく、そもそもかゆみが出ないように対処する治療、それによって患者さんのQOLを向上させる、そのような世界を目指したいと考えました。

Santenが考えるアレルギー性結膜炎の点眼治療の未充足ニーズ

効果の持続を
要望する声がある¹⁾

用法を遵守できていないことで、QOLに影響を及ぼすことも²⁾³⁾⁴⁾

点眼動作の
失敗等による
治療効果減弱
等のリスク⁵⁾

小児等での
点眼の
やりにくさ⁶⁾

等

1) 中川やよい、Prog Med 33 (11) : 2517-2527 (2013)

2) 深川和己 他、アレルギーの臨床 39(10) : 29-41 (2019)、利益相反：著者は本調査を実施した参天製薬株式会社とアドバイザー契約を結んだ医学専門家及び参天製薬株式会社の社員である

3) 南由優他：日鼻誌、49,4 (2010) 4) 深川和己：アレルギー・免疫 15 : 1554, (2008) 5) 田中愛子 他、国立大学リハビリテーション療法士学術大会誌、40 : 5-8 (2019)

6) 児玉綾子、眼科ケア 7 (12) : 75-79 (2005)

アレルギー性結膜炎の点眼治療の未充足ニーズについて、Santenが考えるところをお示ししています。アレルギー性結膜炎の患者さんのアンケートで、点眼薬に期待することとして、効果が持続することを考えている方々がいらっしゃいます。また、1日2回や4回の用法を遵守できていない患者さんのグループと、しっかりと用法を遵守できている患者さんのグループを比較すると、用法を遵守できていない患者さんのグループではQOLの合計平均スコアが低かったということも報告されています。高村先生もご紹介されていました。

また、アレルギー性結膜炎においてだけではないのですが、多くの眼科疾患で、点眼は非常に一般的な治療法です。ただ、実は上手く点眼できていない患者さんがいるということも報告されています。具体的には、点眼した時に目の外にこぼれてしまう、しっかりと目の中に入れていない、あるいは点眼ボトルのノズルの先をまつげに付けてしまうといったことがあります。そうしますと、本来期待する薬の効果を発揮できなったり、あるいは点眼容器の中に細菌が混入してしまうリスクもあります。また、小児や点眼容器をうまく使えないという患者さんもいらっしゃいます。そのような患者さんにとっては、点眼という行為自体が実は難しいのかもしれない。

Santenが考える解決策の一例

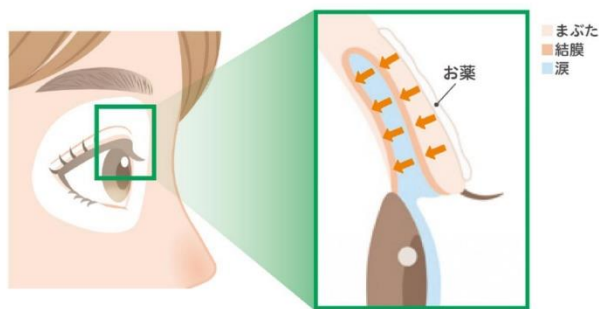
アレジオン®眼瞼クリーム0.5%

眼瞼への塗布により結膜へ持続的に薬物を送達する新規投与経路製剤



1日1回投与
で有効性を
発揮

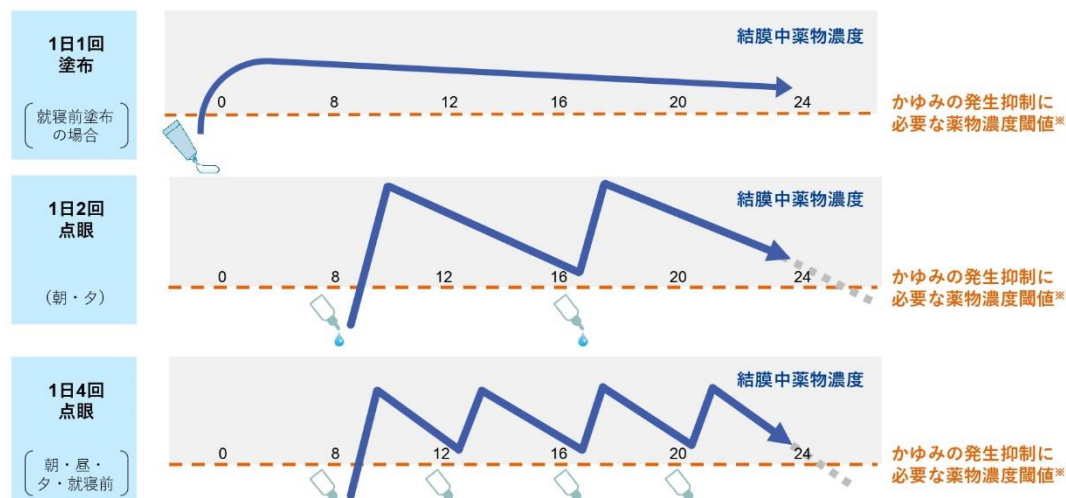
直接投与部位
に触れながら
投与可能



そのような未充足ニーズに対しまして、Santenが解決策の一策としてアレジオン®眼瞼クリーム0.5%を開発しました。アレルギー疾患は国民病として非常に重大な課題です。Santenにとりましても、アレジオン®点眼液、アレジオン®LX点眼液は非常に大切な製品です。そのような製品のライフサイクルマネジメントのアプローチで、アレルギー性結膜炎の未充足ニーズに対応することを考えました。従来の点眼薬と違って、本剤はまぶたの上に薬を塗布して、そこからかゆみや充血の患部である結膜に、持続的に有効成分が移行するという特徴を持った製剤です。1日1回の投与で有効性を発揮することが検証されました。高村先生にもご紹介いただきました。また、このような製剤ですので、点眼をうまくできないという患者さんにとりましても、直接投与部位に触れながら投与可能といったところや、小児の患者さんにとりましても、寝ている間にずっと塗ってしまうことも可能かもしれません。初期療法においても有効な治療手段になると考えます。

かゆみの発生頻度減少を目指し、薬物濃度を維持する治療

イメージ図



※：抗原の曝露量は一定とする

8

© 2024, Santen Pharmaceutical Co., Ltd. All rights reserved.

Santen

点眼では、点眼した後に標的組織である結膜の有効成分の濃度が徐々に下がってしまいますので、1日に複数回点眼しなければなりませんし、薬が切れればその度にかゆみを感じるということがあります。本剤ですと、1日1回塗布するだけで結膜中の濃度を維持することが期待できますので、まさにかゆみをそもそも出さないような対処をするのに使いやすい製剤ではないかと思えます。



Happiness with Vision

世界中の一人ひとりが、Best Vision Experienceを通じてそれぞれの最も幸福な人生を実現する世界を創り出したい。

Santenが掲げる「Happiness with Vision」の実現において、より多くの患者さんに適切な治療を届けるために、新薬の開発だけでなく、既存薬のライフサイクルマネジメントは必要不可欠な取り組みだと考えています。

本日ご紹介しましたのは、既存薬のライフサイクルマネジメントとしてのアプローチの一例です。このようなアプローチは、治療の手段を患者さんにより早く届けられるという可能性を持ったメリットもありますし、企業としましても、しっかりと治療像を把握することで、考えることや技術を駆使することが前提にはなりますが、ピカピカの新薬を開発するのに比べてより短い期間、より少ないコストで開発することができます。医療上の必要性や適正な薬価などが適正に評価されるのであれば、企業の持続的な成長を助けるような開発の手法であるかなと思っています。

最後になりますが、Santenが掲げるHappiness with Visionの実現において、より多くの患者さんに適切な治療を届けるために、新薬の開発だけにこだわらず、このような既存薬のライフサイクルマネジメントも含めてさまざまな医療貢献ができるように、引き続き努めてまいります。以上です。ありがとうございました。

以上