Eybelis ® (Omidenepag isopropyl) 用於青光眼的治療

蔡念慈 吳奕璋

一、引言

青光眼是一種神經退化性的眼部疾病 (neurodegenerative ophthalmologic disease)，其特徵為視網膜神經節細胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 退化和軸突死亡，隨後造成視神經損傷，最終導致視力下降和失明等視力障礙[1]。據統計，青光眼是全球第二大失明原因，影響全球近八千萬的病人，而隨著全球人口日益老齡化，因青光眼導致失明及視力受損的人數呈現上升趨勢，預計至2040年將影響全球1.12億人[2]，眼部疾病勢必將成為全球日益嚴重的醫療保健問題[2]。

造成青光眼的病理生理學有多種因素，主要可分為原發性青光眼、繼發性青光眼及較為罕見的幼年型和先天性青光眼。在原發性青光眼中，有兩種臨床表型，分別為隅角開放型青光眼 (primary open-angle glaucoma, POAG) 和隅角閉鎖型青光眼 (primary angle-closure glaucoma, PACG) [3]。由於青光眼的視神經損傷和視野缺損通常是漸進性且不可逆，因此早期發現和治療以控制對眼睛損傷的進展在青光眼的治療中至關重要。

治療青光眼的目的為阻止或減緩視野缺損的進展，高眼壓是發生青光眼和造成青光眼進展的主要危險因素，目前降低眼內壓 (Intraocular pressure, IOP) 被認為是唯一具有實證的治療方法，而降低眼壓的治療方法有局部眼藥水治療、口服藥物、眼部雷射或進行眼部手術[4]。然而眼睛手術過程和術後恢復的風險對於病人來說相對複雜，且費用亦相對較高。因此，局部藥物治療可靠的有效性和安全性通常是青光眼治療的首選方法[1]，治療青光眼的局部單一療法藥物包括前列腺素類似物、rho-激酶抑製劑、β-腎上腺素拮抗劑、α-2腎上腺素促進劑和碳酸酐酶抑製劑，但單用局部單一療法藥物通常不足以控制眼內壓。因此，多種藥物的組合對於充分控制眼內壓是非常必要的[1]。Eybelis的藥物成分Omidenepag Isopropyl (OMDI) 為一新作用機轉的降眼壓藥物，本文將介紹Omidenepag isopropyl及其重要研究相關結果。

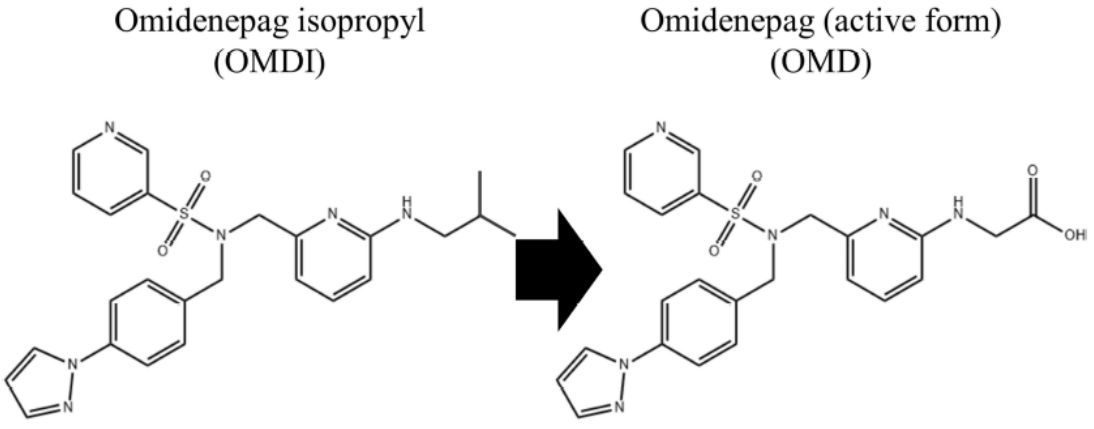
二、作用機轉與藥物動力學

青光眼通常與高眼壓 (IOP) 相關，正常的生理眼壓 (physiological IOP) 為5-20mmHg，眼壓取決於眼房水 (aqueous humor, AH) 的調節，包括眼房水的產生與吸收。造成眼壓升高的原因主要是由於眼房水主要流出通路小梁網 (trabecular meshwork, TM)和施萊姆氏管 (Schlemm's canal, SC) 的阻塞，導致積聚的房水(aque-

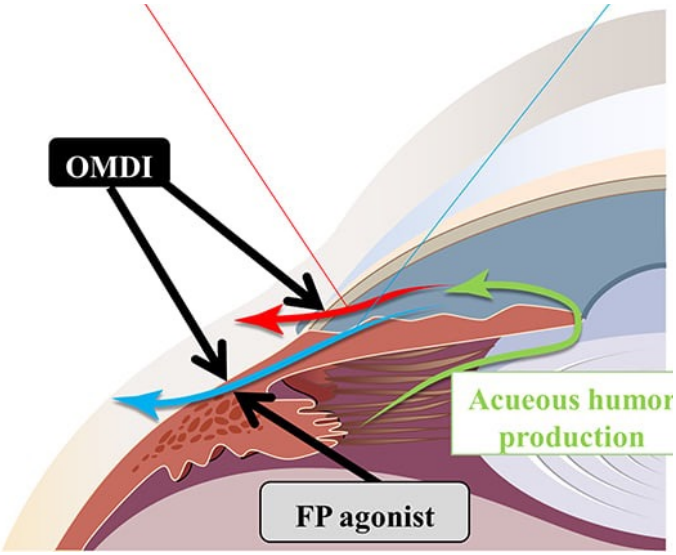
ous humor, AQH) 無法從眼前房流出，進而造成眼壓升高[2]。

EP2受體是位於睫狀體 (ciliary body)和小樑組織(trabecular meshwork)中的 Gs 蛋白偶聯受體 (Gs-coupled transmembrane receptor)。EP2受體促進劑透過刺激 Gs蛋白介導的細胞內腺苷 3',5-環磷酸 (intracellular adenosine 3',5-cyclic monophosphate cAMP)及睫狀體與小梁組織中的各種信號級聯，來增加小樑組織和葡萄膜鞏膜通路(uveoscleral outflow)中房水的流出進而降低眼內壓[5]。在激光誘導使其患有高眼壓的猴子中，用0.002% OMDI 眼藥水治療一週後，眼房水流出顯著增加71% ($p < 0.05$)，葡萄膜鞏膜通路流出顯著增加176% ($p < 0.05$) [5]。

Omidenepag isopropyl為一種異丙酯衍生物 (isopropyl ester derivative)，在角膜滲透過程中會水解成其活性代謝物omidenepag，如圖一。在體外研究中顯示，omidenepag可以選擇性地結合至EP2受體 (Ki = 3.6 nM)並表現出對該受體的高促進性活性 (high agonistic activity) (EC50=8.3 nM)，是一種選擇性的非前列腺素、選擇性E-前列腺素亞型2 (EP2) 受體促進劑(nonprostaglandin, prostanoid EP2 agonist)[6]，對其他受體如：EP1、前列腺素F受體 (FP) 則沒有觀察到此現象。Omidenepag isopropyl透過雙重作用機制來降低眼壓，增加小樑組織 (trabecular outflow facility) 和葡萄膜鞏膜的房水流出(uveoscleral outflow)，進而刺激EP2受體促進眼房水流出[7]。使用每日一次、一次一滴的omidenepag isopropyl ophthalmic solution 0.002%七天，於第一天滴注後10分鐘測得活性代謝物omidenepag的最大血漿濃度約34 pg/mL，第七天滴注後15分鐘測得為35pg/mL，omidenepag的半衰期約為0.5小時[7]。



圖一、Omidenepag isopropyl (OMDI) 的化學結構及其活性形式omidenepag (OMD) [5]



圖二、Omidenepag isopropyl的作用機轉[5]

三、適應症、用法用量、注意事項與不良反應

Eybelis的衛生福利部核准適應症為治療隅角開放性青光眼以及高眼壓症，建議劑量為每日一次，每次一滴至患眼。若遺漏使用某次劑量，以下次原定治療時間繼續治療。每日劑量不可超過每日於每側患眼一滴。Omidenepag isopropyl用於兒童及青少年的安全性及療效尚未確立。Omidenepag isopropyl用於肝功能或腎功能不全不需調整劑量。目前沒有懷孕女性使用omidenepag isopropyl的相關資料，omidenepag isopropyl或其代謝物是否會影響人類生殖力目前未知，因此僅在治療益處大於治療可能風險時，才能將omidenepag isopropyl用於懷孕或可能懷孕的女性。目前未知omidenepag isopropyl或其代謝物是否會分泌於人類乳汁中。一項大鼠實驗證實，在單次皮下注射給藥後，在大鼠母乳中並未偵測到omidenepag isopropyl。當考量哺乳對嬰兒發育及健康的影響時，應同時考慮母親對omidenepag isopropyl臨床需求之益處，決定是否停止哺乳或停用本藥[8,9,10]。

注意事項的部分，omidenepag isopropyl僅供眼部用藥，使用後可能發生暫時性的視力模糊或是畏光現象，在此症狀消失前，不可操作機械或駕駛。使用omidenepag isopropyl眼藥水時需謹慎，眼藥水瓶尖端不要碰觸到眼部，以免汙染藥物。若使用一種以上的局部眼科藥物，給藥間隔需至少間隔5分鐘。由於Benzalkonium chloride可能使隱形眼鏡的顏色改變，因此有配戴隱形眼鏡者在使用此藥前應取下隱形眼鏡，用藥後至少15分鐘才能再戴上隱形眼鏡。在儲存及效期方面，此藥需避光儲存，未開封時可於2-8°C冷藏環境中儲存三十六個月，開封後可於30°C以下環境儲存一個月。

一般常見副作用為：結膜充血(9%)、視力模糊(4%)、眼睛乾澀(3%)、眼睛充血(2%)、眼睛痛(2%)、畏光(5%)、眼睛刺激感(1%)、頭痛(2%)等；嚴重副作用(<1%)：虹膜炎、葡萄膜炎、黃斑部水腫等。副作用是否發生因人而異，有問題請先諮詢藥師[8, 9, 10]。

在臨床試驗中omidenepag isopropyl與tafluprost合併使用，常發生中度至重度畏光、眼部發炎，兩者不可合併使用 (列為禁忌)。Omidenepag isopropyl與其他青光眼、降眼壓藥物合併使用時可能會增加眼部不良反應，如眼部發炎、結膜充血，因此合併使用時須謹慎小心。Omidenepag isopropyl可能會導致虹膜、眼眶周邊、眼瞼和睫毛的色素沉著。在眼部植入人工水晶體的患者中，可能導致黃斑水腫。使用Omidenepag isopropyl可能發生虹膜炎、黃斑部水腫 (包括黃斑部囊樣水腫)，有黃斑水腫危險因素或患有黃斑水腫的患者須謹慎使用。此外，omidenepag isopropyl禁用於對該產品過敏的患者、無晶狀體眼或假晶狀體眼患者[8, 9, 10]。

四、臨床療效與安全性

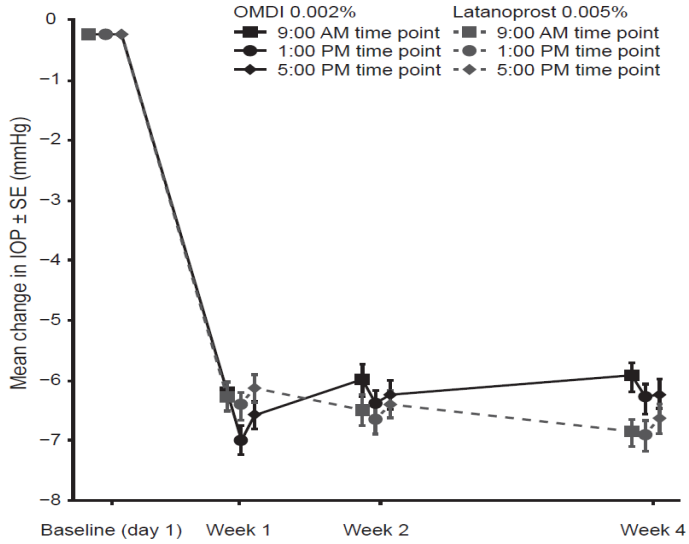
AYAME[11]為一隨機、單盲、活性對照(active-controlled)、平行多中心、非劣性第三期臨床試驗，收納患有原發性開放性青光眼及高眼壓症 (ocular hypertension, OHT) 符合條件的日本受試者共190人，經過四週的清除期(washout period) 後，以1：1隨機分配至0.002% omidenepag isopropyl或0.005% latanoprost兩組，每天一次，持續使用四週。在這項非劣性臨床試驗中，omidenepag isopropyl和latanoprost相較於治療前IOP，皆顯著降低 (p = 0.0477)，如圖三。相較於latanoprost治療組，omidenepag isopropyl治療組中發生結膜充血 (24.5% versus 10.4%) 和角膜增厚 (11.7% versus 1.0%) 的比例較高，在角膜炎的部分比例較latanoprost少 (0% versus 7.3%)。

FUJI試驗[12]為一為期八周的開放式、多中心、第三期臨床試驗，使用一天一次0.002% omidenepag isopropyl於先前對latanoprost反應不佳的病人。日本患者患有POAG或OHT的患者接受了為期八週的latanoprost治療期，IOP降低≤15% 的患者交叉至接受omidenepag isopropyl治療為期四週。接受latanoprost治療八週的平均晝夜眼壓為23.1 mmHg，在omidenepag isopropyl治療四週後進一步降低了3 mmHg至20.2 mmHg (p < 0.0001)，如圖四。

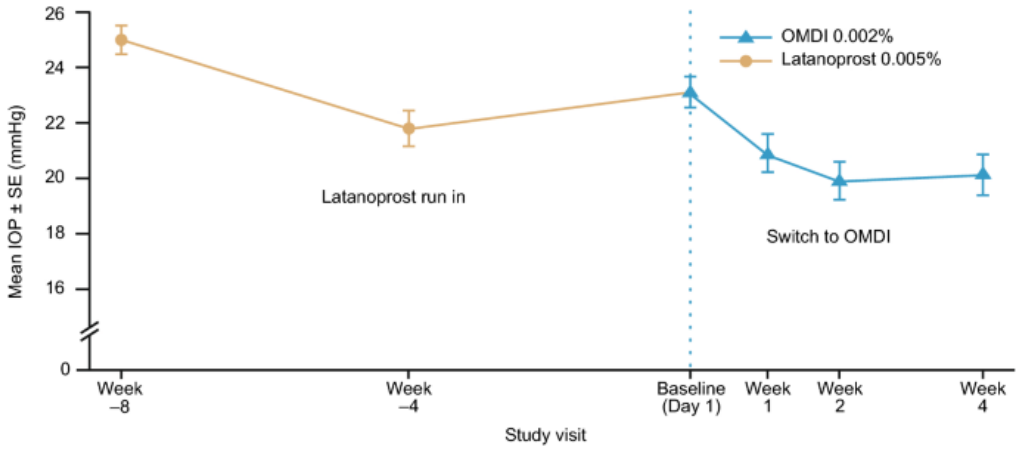
RENGE試驗[13]則是收納患有OAG或OHT，年齡 ≥ 20歲的日本受試者共125位，為一為期五十二周的開放式、多中心、第III期臨床試驗，評估0.002%OMDI長期使用的療效，依照基線晝夜眼壓 (baseline diurnal intraocular pressure, IOP) 分為三組，第一組為低基線眼壓組其IOP為16~22 mmHg，第兩組和第三組高基線眼壓組IOP為22~34 mmHg。第一組和第二組每天使用0.002% omidenepag

isopropyl單獨治療一天一次，而第三組除了每天使用一次0.002% omidenepag isopropyl外，每天亦接受兩次0.5% timolol的聯合治療。在每天使用 0.002% omidenepag isopropyl治療六個月後，低基線眼壓組 (n = 48) 的平均眼壓降低了2.4 mmHg，高基線眼壓組 (n = 37) 降低了4.9 mmHg，結果顯示不論是在高基線眼壓組或是低基線眼壓組，omidenepag isopropyl皆顯著降低眼壓 ($p < 0.001\%$)，如圖五。

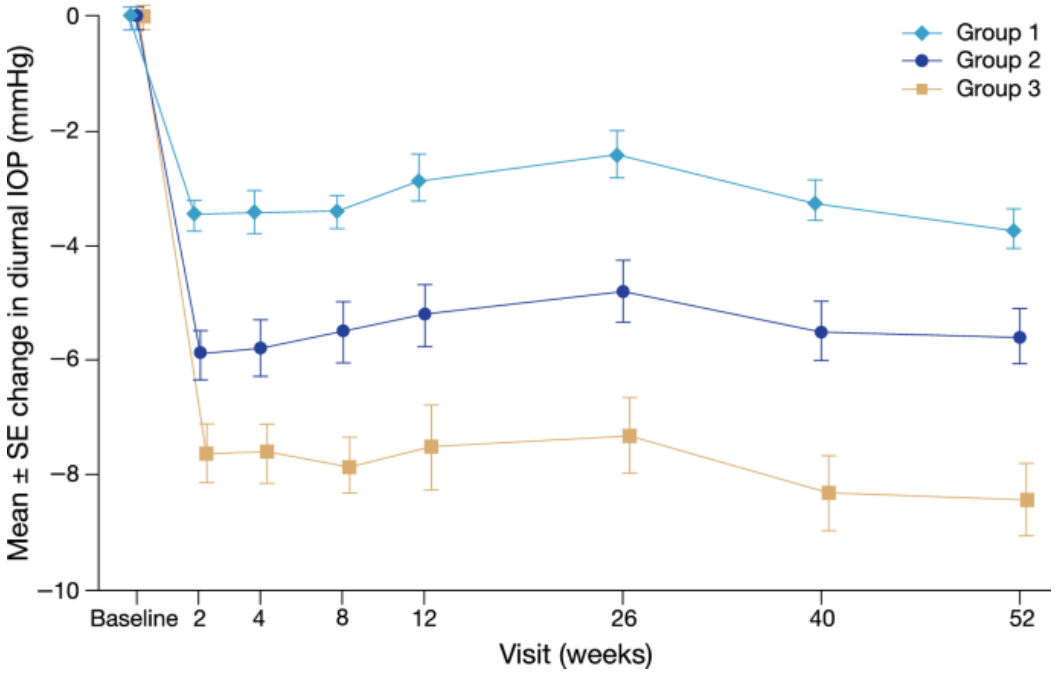
此外，omidenepag isopropyl和timolol的聯合治療產生了額外的 IOP 降低作用，在聯合治療組有18.8%出現結膜充血，5.9%出現黃斑水腫，其他不良事件包括黃斑囊樣水腫 (5.9%)、中央角膜增厚 (2.4%)、虹膜炎 (2.4%) 和眼部疼痛 (2.4%)。兩組均未出現影響眼部美觀相關的不良事件報告，例如虹膜、眼瞼和睫毛的色素沉著增加。



圖三、AYAME試驗中omidenepag isopropyl與latanoprost降低眼壓的比較結果[11]



圖四、FUJI試驗中omidenepag isopropyl降低眼壓的結果[12]



圖五、RENGE試驗中OMDI降低眼壓的結果[13]

五、討論與結論

目前已知前列腺素 (prostaglandins, PG) 參與多種生理和病理反應，如調節平滑肌、發炎反應與免疫反應等，最早由Camras等人首先證實局部給予PGF2α和PGE-2可降低兔子的眼內壓，並可刺激前列腺素FP受體 (prostanoid FP receptors) 和PGE2受體 (主要是EP2和EP3)，此發現被視為為治療高眼壓和青光眼的潛在療法。而目前已經開發出多種影響前列腺素FP受體的PG，除了具有降低升高的眼內壓外，也很少發生全身副作用，因此被作為一線藥物使用。然而長期使用FP促進劑會導致前列腺素類藥物相關眼周病變 (prostaglandin-associated periorbitopathy syndrome, PAP)，包括上眼瞼溝變深、睫毛變長、皮膚色素沉著過度和虹膜顏色變化[6]。

在上述的臨床試驗中，EP2受體促進劑omidenepag isopropyl與發生結膜充血有關，這是FP2受體促進劑常見的副作用，然而，結膜充血既輕微又可逆。此外，使用omidenepag isopropyl治療的患眼皆無出現異常的睫毛生長或前列腺素類藥物相關眼周病變 (PAP)。近期發表的日本病例報告[14]描述了11例眼睛患有前列腺素類藥物相關眼周病變 (PAP) 的病人，這些患眼改用 0.002% omidenepag isopropyl 一天一次，並在基線、治療後第三個月和治療後第六個月後進行了外眼部攝影檢查(external ocular photography)。在第六個月時，三名患者上眼瞼溝加深的症狀得到改善，兩名患者的下眼瞼扁平化得到改善，兩名患者的睫狀毛過多症得到改善，八名病人的患眼其眶週皮膚色素沉著得到改善[14]。一篇評估十二名從常規使用PGF2α藥

物相關眼周病變患者(PAP)中，改用0.002% omidenepag isopropyl後，於第十二個月，六名患者的上眼瞼溝變深得到改善，三名患者的下眼瞼扁平化得到改善，兩名患者的上眼瞼下垂得到改善，三名患者的眼瞼色素沉澱得到改善[15]，而這六名上眼瞼溝變深改善的患者之前都接受過bimatoprost或travoprost的治療。

一項回顧性試驗[4]評估了0.002% omidenepag isopropyl在正常眼壓性青光眼患者中的療效和安全性。收納的五十四名患者(五十四隻眼睛) 中包括二十二名男性和三十二名女性，平均年齡為55 ± 14.1歲，接受0.002% omidenepag isopropyl每天一次治療，持續四個月。眼內壓 (IOP) 在一至兩個月後 (13.5 ± 2.3 mmHg) 和三至四個月後 (13.6 ± 2.4 mmHg) 皆顯著低於基線時的IOP (15.7 ± 2.6 mmHg) ($p < 0.0001$)。然而其中11名患者為無反應者 (無反應定義為從基線IOP降低 < 10%)，在安全性方面，四名患者出現不良反應，其中三名出現結膜充血，一名出現眼部疼痛。另一項回顧性研究[16]分析了233名患者接受0.002% omidenepag isopropyl治療的治療中斷率，其中包含從其他藥物轉為omidenepag isopropyl治療的患者，以及95名接受 0.005% latanoprost 治療的患者。治療失敗率的定義為因任何不良事件或治療改變而停藥，治療失敗率在接受omidenepag isopropyl 治療的患者中為20%，在接受latanoprost 治療的患者中為15%。接受omidenepag isopropyl和latanoprost治療的患者其中位數持續時間分別為165天和188天，至停藥的中位時間分別為45天和102天。Omidenepag isopropyl是目前第一個選擇性EP2受體促進劑，透過小樑和葡萄膜鞏膜流出途徑促進房水流出。每日一次局部給予0.002% omidenepag isopropyl具有不劣於latanoprost的降IOP效果，且沒有前列腺素類藥物相關眼周病變 (PAP) 的併發症。omidenepag isopropyl用於之前使用latanoprost反應不佳或無效果的病人中，呈現出有效性且耐受性良好，亦表現出長期穩定的降眼壓作用，與timolol合用可增強降眼壓作用。此外，omidenepag isopropyl良好的安全性、耐受性幾乎可以用於所有患者，且每日只需給藥一次的特性可提高病人順從性。然而，omidenepag isopropyl在臨床試驗中顯示了一些不良反應，例如結膜充血、角膜增厚和眼部炎症。由於目前沒有同時使用omidenepag isopropyl和timolol以外的青光眼點眼液的臨床報告，因此建議在確認安全性之前應謹慎使用omidenepag isopropyl。如果在適合的患者中使用得當，omidenepag isopropyl可能成為青光眼和高眼壓症的有效治療選擇，成為一線治療藥物。

六、參考資料

1. Wang T, Cao L, Jiang Q, Zhang T: Topical Medication Therapy for Glaucoma and Ocular Hypertension. Frontiers in pharmacology 2021, 12:749858.

2. Sharif NA: Therapeutic Drugs and Devices for Tackling Ocular Hypertension and Glaucoma, and Need for Neuroprotection and Cytoprotective Therapies. Frontiers in pharmacology 2021, 12:729249.
3. Storgaard L, Tran TL, Freiberg JC, Hauser AS, Kolko M: Glaucoma Clinical Research: Trends in Treatment Strategies and Drug Development. Frontiers in medicine 2021, 8:733080.
4. Inoue K, Inoue J, Kunimatsu-Sanuki S, Nozaki N, Shimizu K, Ishida K, Tomita G: Short-Term Efficacy and Safety of Omidenepag Isopropyl in Patients with Normal-Tension Glaucoma. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ) 2020, 14:2943-2949.
5. Matsuo M, Matsuoka Y, Tanito M: Efficacy and Patient Tolerability of Omidenepag Isopropyl in the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ) 2022, 16:1261-1279.
6. Ida Y, Hikage F, Umetsu A, Ida H, Ohguro H: Omidenepag, a non-prostanoid EP2 receptor agonist, induces enlargement of the 3D organoid of 3T3-L1 cells. Scientific reports 2020, 10(1):16018.
7. Duggan S: Omidenepag Isopropyl Ophthalmic Solution 0.002%: First Global Approval. Drugs 2018, 78(18):1925-1929
8. 藥品仿單: EYBELIS ophthalmic solution 0.002%. SmPC_ Jan-2023.
9. Lexicomp [database on the Internet]. Omidenepag Isopropyl [2023 Jun. 15] [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/7268700?cesid=3L5C6Qusr6R&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3DOmidenepag%2Bisopropyl%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3DOmidenepag%2Bisopropyl]
10. MXD [database on the Internet]. Omidenepag Isopropyl [2023 Jun. 15] [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/BDA258/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/FC7919/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=omidenepag%20isopropyl&UserSearchTerm=omidenepag%20isopropyl&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#]
11. Aihara M, Lu F, Kawata H, Iwata A, Odani-Kawabata N, Shams NK: Omidenepag Isopropyl Versus Latanoprost in Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: The Phase 3 AYAME Study. American journal of ophthalmology 2020, 220:53-63.

12. Aihara M, Ropo A, Lu F, Kawata H, Iwata A, Odani-Kawabata N, Shams N: Intraocular pressure-lowering effect of omidenepag isopropyl in latanoprost non-/low-responder patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: the FUJI study. Japanese journal of ophthalmology 2020, 64(4):398-406.
13. Aihara M, Lu F, Kawata H, Iwata A, Odani-Kawabata N: Twelve-month efficacy and safety of omidenepag isopropyl, a selective EP2 agonist, in open-angle glaucoma and ocular hypertension: the RENGE study. Japanese journal of ophthalmology 2021, 65(6):810-819.
14. Nakakura S, Terao E, Fujisawa Y, Tabuchi H, Kiuchi Y: Changes in Prostaglandin-associated Periorbital Syndrome After Switch from Conventional Prostaglandin F2α Treatment to Omidenepag Isopropyl in 11 Consecutive Patients. Journal of glaucoma 2020, 29(4):326-328.
15. Oogi S, Nakakura S, Terao E, Fujisawa Y, Tabuchi H, Kiuchi Y: One-Year Follow-Up Study of Changes in Prostaglandin-Associated Periorbital Syndrome After Switch From Conventional Prostaglandin F2alfa to Omidenepag Isopropyl. Cureus 2020, 12(8):e10064.
16. Nakakura S, Kanamori A, Fukuma Y, Wakabayashi S, Nagata Y, Adachi M: Evaluation of early medication persistence with omidenepag isopropyl, a topical selective prostaglandin EP2 agonist, in patients with glaucoma: a retrospective two-institute study. BMJ open 2021, 11(1):e040301.