# エイベリス点眼液 0.002%

# 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

## 2.6.1　非臨床概要　緒言

参天製薬株式会社

## 2.6.1 緒言

オミデネパグ イソプロピルは、宇部興産株式会社で創製された非プロスタグランジン骨格の低分子化合物で、選択的な EP2 受容体作動薬であるオミデネパグのプロドラッグである。オミデネパグ イソプロピルは点眼後、生体内で速やかに活性体のオミデネパクに加水分解された後、EP2 受容体作動薬として作用し、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進することにより眼圧下降作用を示すと考えられた。

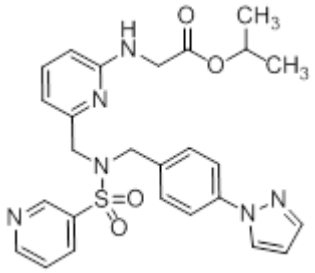


**図 2.6.1-1. オミデネパグ イソプロピルの構造式**

申請する効能・効果及び用法・用量を以下に示す。

効能・効果　　緑内障、高眼圧症

用法・用量　　1 回 1 滴、1 日 1 回、点眼する。



Confidential

# エイベリス点眼液 0.002%

# 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

# 2.6.2　非臨床概要　薬理試験の概要文

参天製薬株式会社

# 目次

2.6.2　薬理試験の概要文 ..... 3
2.6.2.1　まとめ ..... 3
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 ..... 5
2.6.2.3　副次的薬理試験 ..... 9
2.6.2.4　安全性薬理試験 ..... 9
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 ..... 10
2.6.2.6　考察及び結論 ..... 10
2.6.2.7　図表 ..... 11
2.6.2.8　参考文献一覧 ..... 11



Confidential

**表 2.6.2-1. 非臨床概要薬理試験で用いた略語一覧**

| 略語又は用語 | 略さない表現又は定義 |
|---|---|
| AUC | Area under the concentration-time curve（濃度-時間曲線下面積） |
| 1321N1 | Human brain astrocytoma（ヒトアストロサイトーマ） |
| CHEM-1 | Adherent rat hematopoietic cell line expressing endogenous Gα15 protein（CHEM-1） |
| CHO | Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣） |
| $C_{max}$ | Maximum concentration（最高濃度） |
| DE-117 | オミデネパグ イソプロピル |
| DE-117 点眼液 | 有効成分としてオミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液 |
| $EC_{50}$ | Half maximal effective concentration（50%有効濃度） |
| GLP | Good Laboratory Practice |
| hERG | human Ether-a-go-go Related Gene（ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子） |
| HEK293 | human embryonic kidney 293（ヒト胎児腎） |
| $IC_{50}$ | Half maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度） |
| QTc | 補正 QT 時間 |
| SD | Sprague Dawley |

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.1 まとめ

オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグは EP2 受容体に対して選択的に結合し、高いアゴニスト活性を有する EP2 受容体作動薬である。また、DE-117 点眼液は正常眼圧サル及びレーザー誘発高眼圧サルにおいて有意な眼圧下降作用を示し、その作用機序は線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出促進と考えられた（図 1）。

オミデネパグ イソプロピルは点眼後速やかに活性代謝物であるオミデネパグに代謝される。オミデネパグの薬理学的特性は、EP2 受容体に対する選択的作動薬である。また、ヒトに 0.0025% DE-117 点眼液を両眼点眼したときのヒト血漿中オミデネパグ濃度 $C_{max}$ は 35.4 pg/mL であり（臨床使用濃度である 0.002% DE-117 点眼液点眼時に換算すると 28.3 pg/mL）、極めて低いと考えられた。以上のように、オミデネパグの薬理学的特性は明らかにされており、点眼後の全身曝露は十分に低いことから、安全性薬理試験は不要と考え、実施しなかった。ただし、非 GLP 下で実施した hERG 発現 CHO 細胞を用いた安全性薬理試験、同じく非 GLP 下で実施したイヌを用いた安全性薬理試験、あるいは GLP 下で実施したサル反復点眼毒性試験における心血管系の検査結果、及び GLP 下で実施したラット反復皮下投与毒性試験やサル反復点眼毒性試験における一般状態観察結果を参考情報とした。

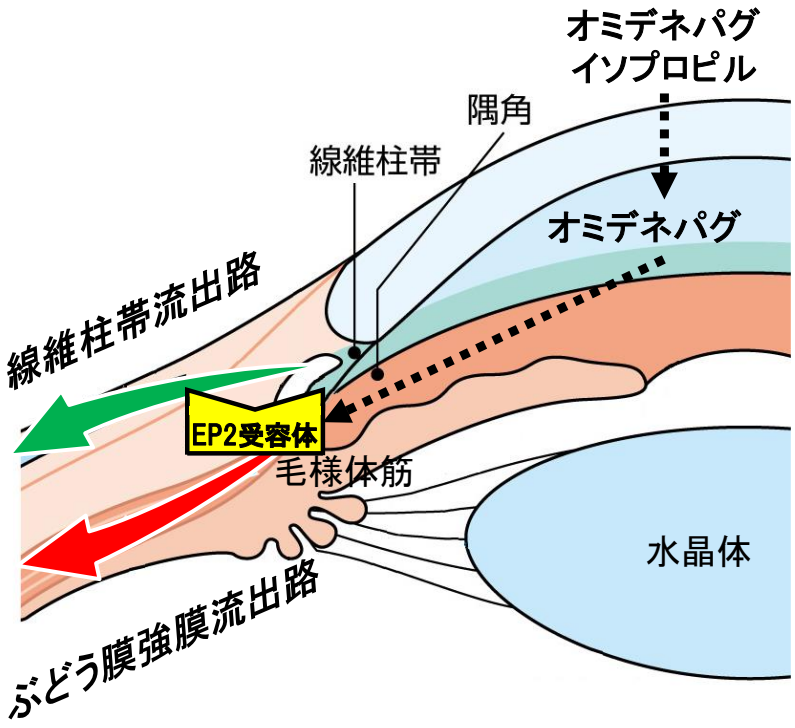



**図 1. オミデネパグ イソプロピルによる眼圧下降作用機序**

オミデネパグは線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路に関連する眼組織の EP2 受容体を刺激、両経路の房水流出促進により眼圧下降を示すと考えられる。



Confidential

### 2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

#### （1） 受容体親和性及び選択性に関する試験

オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグのヒトプロスタノイド受容体結合試験及び各種受容体等に対する結合親和性試験の結果、オミデネパグは EP2 受容体に高い親和性及び選択性を示した（EP2 受容体に対する Ki 値は 3.6 nM）。ヒトプロスタノイド EP2 受容体発現細胞を用いてオミデネパグのアゴニスト活性を評価した結果、$EC_{50}$ 値は 8.3 nM を示した。このように、オミデネパグは EP2 受容体に対して選択的に結合し、高いアゴニスト活性を有する EP2 受容体作動薬であることが明らかとなった。

#### （2） 眼圧下降作用に関する薬効薬理試験

DE-117 点眼液（0.0001%, 0.001%及び 0.01%）及びキサラタン®点眼液 0.005%の眼圧下降効果を、正常眼圧サルを使用して検討した。対照には基剤を用いた。各点眼液及び基剤の 20 μL をサルの片眼に 1 日 1 回、7 日間点眼した。眼圧測定は、点眼 1 日目及び 7 日目に行った。各測定日において、点眼直前並びに点眼 2、4、6 及び 8 時間後に眼圧を測定した。DE-117 点眼液は 0.0001%から 0.01%の範囲で濃度依存的な眼圧下降作用を示し、その作用は点眼 7 日目において 0.001%以上の濃度でトラフ値（点眼 6 日目の点眼から 24 時間時点）を含む全測定時点において有意であった。0.0001% DE-117 点眼液の作用は点眼 7 日目で有意であった。キサラタン®点眼液は点眼 1 日目及び点眼 7 日目で有意な眼圧下降作用を示した。

0.01% DE-117 点眼液及びキサラタン®点眼液 0.005%のレーザー誘発高眼圧サルにおける眼圧下降効果を検討した。対照には基剤を用いた。各点眼液及び基剤の 20 μL をサルの片眼に単回点眼した。点眼直前並びに点眼 2、4 及び 6 時間後に眼圧を測定した結果、0.01% DE-117 点眼液及びキサラタン®点眼液 0.005%はいずれも点眼 2～6 時間後に有意な眼圧下降作用を示した。

#### （3） 作用機序に関する試験

DE-117 点眼液の眼圧下降作用機序を確認するため、房水動態試験を行った。0.002% DE-117 点眼液をレーザー誘発高眼圧サルに 1 日 1 回、7 日間反復点眼後、房水動態をフルオロフォトメトリー法により検討した。その結果、房水流量に変化は認められず、房水流出率及びぶどう膜強膜流出量が有意に増大した。これらの結果から、DE-117 点眼液の眼圧下降作用機序は、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出促進と考えられた。

### 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

#### 2.6.2.2.1 受容体親和性及び選択性に関する試験

**（1） プロスタノイド受容体に対する親和性に関する試験**

オミデネパグ イソプロピル及びその活性代謝物であるオミデネパグの各種プロスタノイド受容体（DP1、DP2、EP1、EP2、EP3、EP4、FP 及び IP 受容体）に対する結合親和性を、放射性リガンドに対する各受容体の結合阻害曲線から各薬剤の $IC_{50}$ 値を求め、特異的結合阻害定数（Ki）を算出し評価した。

各種プロスタノイド受容体に対する膜標品の由来、放射性リガンド及び Ki 値を表 2.6.2.2.1-1 に示す。オミデネパグの EP2 受容体に対する Ki 値は、3.6 nM であった。また、DP1、DP2、EP1、EP3、EP4、FP 及び IP 受容体に対する Ki 値はすべて>6,800 nM であり、オミデネパグはプロスタノイド受容体の中で EP2 受容体に選択的に結合することが明らかとなった（添付資料 4.2.1.1-1, 4.2.1.1-2）。オミデネパグ イソプロピルの各種プロスタノイド受容体に対する Ki 値はすべて >1,700 nM を示したことから、オミデネパグ イソプロピルはオミデネパグと比較して各種プロスタノイド受容体に対して低親和性であることが明らかとなった（添付資料 4.2.1.1-1, 4.2.1.1-2）。

**表 2.6.2.2.1-1. オミデネパグ及びオミデネパグ イソプロピルの各種プロスタノイド受容体に対する結合親和性**

| 受容体 | 由来* | リガンド | Ki 値 (nM) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | オミデネパグ | オミデネパグ イソプロピル |
| DP1 | 1321N1 細胞 | $^3$H-$PGD_2$ | >6,800 | >10,000 |
| DP2 | CHEM-1 細胞 | $^3$H-$PGD_2$ | >10,000 | >10,000 |
| EP1 | HEK-293 細胞 | $^3$H-$PGE_2$ | >10,000 | 1,700 |
| EP2 | HEK-293 細胞 | $^3$H-$PGE_2$ | 3.6 | >4,600 |
| EP3 | HEK-293 細胞 | $^3$H-$PGE_2$ | >10,000 | >10,000 |
| EP4 | HEK-293 細胞 | $^3$H-$PGE_2$ | >10,000 | >10,000 |
| FP | HEK-293 細胞 | $^3$H-$PGF_{2\alpha}$ | >10,000 | >4,500 |
| IP | HEK-293 細胞 | $^3$H-Iloprost | >10,000 | >10,000 |

*：ヒトの各種プロスタノイド受容体を強制発現させた細胞を示した。

**（2） プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性に関する試験**

オミデネパグ及びオミデネパグ イソプロピルの EP2 受容体に対するアゴニスト活性を細胞内 cAMP 産生量を指標に評価した。なお、オミデネパグ イソプロピルについては EP1 及び FP 受容体、オミデネパグについては EP4 受容体も評価した。

EP1、EP2、EP4 及び FP 受容体に対する $EC_{50}$ 値を表 2.6.2.2.1-2 に示す。オミデネパグの EP2 受容体に対する $EC_{50}$ 値は 8.3 nM であった。EP4 受容体に対してはアゴニスト活性を示さなかった。また、オミデネパグ イソプロピルは評価したいずれの受容体に対してもアゴニスト活性を示さなかった（添付資料 4.2.1.1-4）。

**表 2.6.2.2.1-2. オミデネパグ及びオミデネパグ イソプロピルの EP1、EP2、EP4 及び FP 受容体に対するアゴニスト活性**

| 受容体 | 由来* | $EC_{50}$ 値 (nM) | |
|---|---|---|---|
| | | オミデネパグ | オミデネパグ イソプロピル |
| EP1 | HEK-293 細胞 | - | >10,000 |
| EP2 | CHO 細胞 | 8.3 | >10,000 |
| EP4 | CHO 細胞 | >10,000 | - |
| FP | HEK-293 細胞 | - | > 10,000 |

*：ヒトの各種プロスタノイド受容体を強制発現させた細胞を示した。

**（3） 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性に関する試験**

114 種のレセプター、7 種のイオンチャネル及び 6 種のトランスポーター（以下、受容体等）とそれらに対応した放射性リガンドとの結合に対するオミデネパグの阻害活性を指標に、オミデネパグの受容体等に対する結合親和性を検討した。その結果、10 μM のオミデネパグの処置により 50%以上の阻害率を示したのはヒト EP2 及び EP4 受容体であり、阻害率はそれぞれ 94.66%、66.04%であった。その他の受容体等に対する阻害率は全て 50%未満であった（添付資料 4.2.1.1-3）。

以上の結果から、オミデネパグは EP2 受容体に対して選択的に結合し、高いアゴニスト活性を有する作動薬であることが明らかとなった。

### 2.6.2.2.2 眼圧下降作用に関する薬効薬理試験

**（1） 正常眼圧サルにおける眼圧下降作用－反復点眼試験－**

DE-117 点眼液（0.0001%, 0.001%及び 0.01%）及びキサラタン®点眼液 0.005%の眼圧下降効果を 1 群 8 例の正常眼圧カニクイザルを使用して検討した。対照には基剤を用いた。各点眼液及び基剤の 20 μL をサルの片眼に 1 日 1 回、7 日間点眼した。眼圧測定は、点眼 1 日目及び点眼 7 日目に行った。各測定日において、点眼直前並びに点眼 2、4、6 及び 8 時間後に眼圧を測定した。眼圧測定は、モンキーチェアへの保定及び無麻酔下（表面麻酔剤の点眼のみで、全身麻酔なし）での眼圧測定に対する馴化を十分に行ったサルを使用し、0.4% 塩酸オキシブプロカイン点眼液 1 滴点眼後、圧平式眼圧計を用いて行った。

DE-117 点眼液、キサラタン®点眼液 0.005%及び基剤点眼時の眼圧下降幅の経時変化を図 2.6.2.2-1 に示す。眼圧下降幅は 1 日目の点眼直前の眼圧からの変化を表す。DE-117 点眼液は 0.0001%から 0.01%の範囲で濃度依存的な眼圧下降作用を示し、その作用は点眼 7 日目において 0.001%以上の濃度でトラフ値（点眼 6 日目の点眼から 24 時間時点）を含む全測定時点において有意であった。0.0001% DE-117 点眼液は点眼 7 日目で有意な眼圧下降作用を示した。7 日間反復点眼による作用の減弱は認められなかった。また、キサラタン®点眼液 0.005%は点眼 1 日及び点眼 7 日目で有意な眼圧下降作用を示した（添付資料 4.2.1.1-5）。

以上の結果から、DE-117 点眼液は 0.0001%から 0.01%の範囲で濃度依存的な眼圧下降作用を示すことが明らかとなった。

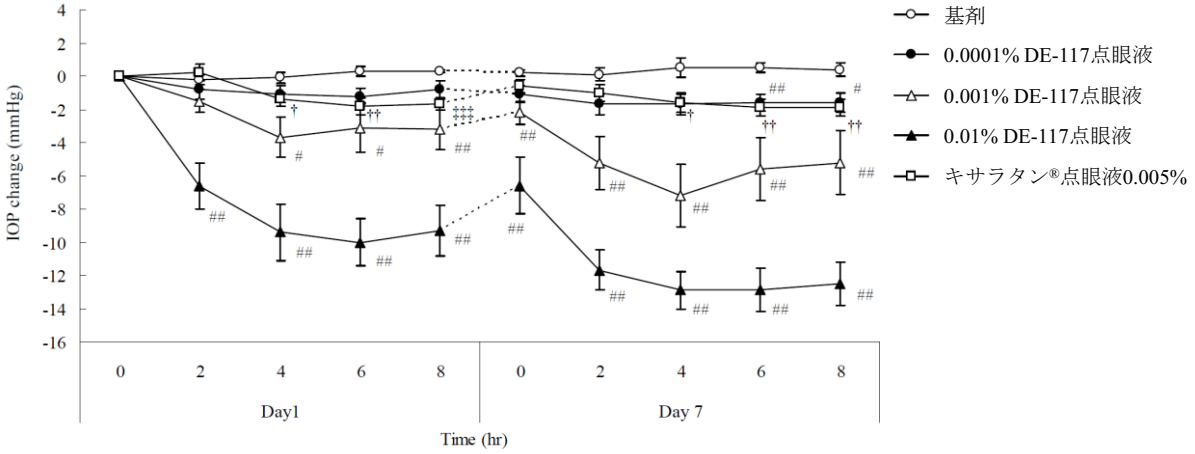



**図 2.6.2.2-1. 正常眼圧サルにおける DE-117 点眼液及びキサラタン®点眼液 0.005%の 1 日 1 回、7 日間点眼時の眼圧に及ぼす影響**

各点眼液を 20 μL 片眼点眼した。各値は 8 眼の平均値±標準誤差を示した。

#P<0.05、##P<0.01、基剤投与群との比較（Steel の検定）

†P<0.05、††P<0.01、基剤投与群との比較（Student の t 検定）

‡‡‡P<0.001、基剤投与群との比較（Aspin-Welch の t 検定）

### （2） レーザー誘発高眼圧サルにおける眼圧下降作用－単回点眼試験－

0.01% DE-117 点眼液及びキサラタン®点眼液 0.005%の眼圧下降効果を 1 群 11 例のレーザー誘発高眼圧サルを使用して検討した。対照には基剤を用いた。すべての動物に全薬剤が点眼されるよう 3 週に渡るクロスオーバーデザインを採用し、各試験日において各点眼液及び基剤の 20 μL をサルの片眼に単回点眼した。点眼直前並びに点眼 2、4 及び 6 時間後に眼圧を測定した。眼圧測定は、モンキーチェアへの保定及び無麻酔下（表面麻酔剤の点眼のみで、全身麻酔なし）での眼圧測定に対する馴化を十分に行ったレーザー誘発高眼圧サルを使用し、0.4% 塩酸オキシブプロカイン点眼液 1 滴点眼後、圧平式眼圧計を用いて行った。なお、レーザー誘発高眼圧サルは、Quigley ら[1]の方法に従いサル片眼の線維柱帯部分をアルゴンレーザーで全周にわたって照射し作製した。



Confidential

0.01% DE-117 点眼液、キサラタン®点眼液 0.005%及び基剤点眼時の眼圧下降幅の経時変化を図 2.6.2.2-2 に示す。0.01% DE-117 点眼液及びキサラタン®点眼液 0.005%はいずれも有意な眼圧下降作用を示した（添付資料 4.2.1.1-6）。

以上の結果から、DE-117 点眼液はレーザー誘発高眼圧サルにおいて眼圧下降作用を示すことが明らかとなった。

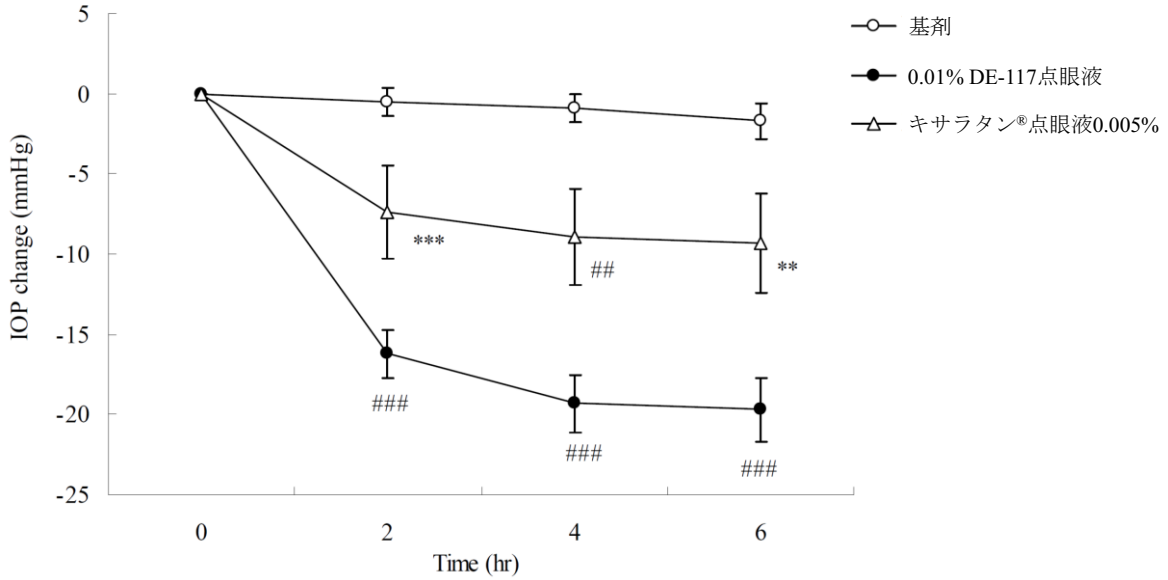



**図 2.6.2.2-2. レーザー誘発高眼圧サルにおける DE-117 点眼液及びキサラタン®点眼液 0.005%の単回点眼時の眼圧に及ぼす影響**

各点眼液を 20 μL 片眼点眼した。各値は 11 眼の平均値±標準誤差を示した。

**P<0.01、***P<0.001、基剤投与群との比較（Student の t 検定）

##P<0.01、###P<0.001、基剤投与群との比較（Aspin-Welch の t 検定）

### （3） 房水動態

レーザー誘発高眼圧サルを用いて、0.002% DE-117 点眼液を 1 日 1 回、7 日間点眼したときの房水動態をフルオロフォトメトリー法[2]により検討した。

オミデネパグ イソプロピル点眼による房水流量の変化は認められなかった（表 2.6.2.2-3）ため、DE-117 点眼液は房水産生量に影響を及ぼさないと考えられた。一方、オミデネパグ イソプロピル点眼により、房水流出率及びぶどう膜強膜流出量は基剤群と比べて有意に増大した（表 2.6.2.2-3）。なお、房水流出率は、主に線維柱帯流出路からの房水の流出率を示す値と考えられている[3]（添付資料 4.2.1.1-7）。

以上の結果から、DE-117 点眼液の眼圧下降作用機序は、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出促進と考えられた。

**表 2.6.2.2-3. 0.002% DE-117 点眼時のレーザー誘発高眼圧サルにおける房水動態**

| 房水動態指標 | 基剤* | 0.002% DE-117* | 増加率# | P 値（例数） |
|---|---|---|---|---|
| 房水流量 (μL/min) | 2.928 ± 0.257 | 3.031 ± 0.182 | 3.5% | 0.728 (15 眼) |
| 房水流出率 (μL/min/mmHg) | 0.105 ± 0.026 | 0.179 ± 0.039 | 71.2% | 0.028 (8 眼) |
| ぶどう膜強膜流出量 (μL/min) | 1.066 ± 0.495 | 2.944 ± 0.550 | 176.2% | 0.033 (8 眼) |

*：平均値 ± 標準誤差

#：（0.002% DE-117 群の平均値-基剤群の平均値）/基剤群の平均値×100%で算出

P 値は基剤投与群との比較：Student の paired t 検定を用いて算出した。

### 2.6.2.3 副次的薬理試験

該当する試験はない。

### 2.6.2.4 安全性薬理試験

#### 2.6.2.4.1 中枢神経系

＜参考情報として記載＞

雌雄のカニクイザルの片眼に 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液を 1 日 1 回（30 μL/眼）、もしくは、0.03% DE-117 点眼液を 1 日 2 回〔60 μL/眼（30 μL/眼を 5 分間隔で 2 回）を、8 時間間隔で 1 日 2 回〕、13 週間反復点眼した結果、一般状態観察において、最高用量である 0.03%（12 μg/kg）にも中枢神経系への作用に起因すると思われる所見は認められなかった（添付資料 4.2.3.2-1）。

雌雄 SD 系ラットに、オミデネパグ イソプロピルを 0.04、0.2 及び 1.0 mg/kg の用量で 1 日 1 回、4 週間皮下投与した結果、投与後約 1 時間の一般状態観察において、最高用量である 1.0 mg/kg にも中枢神経系への作用に起因すると思われる所見は認められなかった（添付資料 4.2.3.2-3）。

#### 2.6.2.4.2 心血管系及び呼吸器系

＜参考情報として記載＞

オミデネパグを用い hERG チャネルを発現させた CHO 細胞を用いて hERG 試験を実施した（試験番号 : SBL048-022）。ヒトに 0.002% DE-117 点眼液を点眼した時の予想 $C_{max}$ である 28.3 pg/mL の約 17 万倍である 10 μM (4785 ng/mL) においても、遅延整流性カリウムチャネルへの影響は認められなかった[4]。

イヌにオミデネパグを 0.0369～2.60 mg/kg/日の用量で 3 日間吸入投与した。すべての用量において、呼吸系への影響はみられなかった。1.02 及び 2.60 mg/kg において、心拍数の増加、PR 間隔の短縮、血圧低下及び QTc の延長が認められたが、0.268 mg/kg 吸入時に心血管系への影響は

認められなかった。以上より、呼吸系に対する無毒性量は 2.60 mg/kg/日、心血管系に対する無毒性量は 0.268 mg/kg/日と考えられた。この無毒性量を投与したときのオミデネパグの全身曝露量は、臨床用量である DE-117 点眼液 0.002%を両眼に 1 日 1 回点眼した際の想定されるオミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグのヒト予想全身曝露量と比較して、2 千 3 百～2 千 9 百倍であり、1.02 及び 2.60 mg/kg 吸入時にみられた影響は臨床における安全性懸念にはつながらないものと考えられた(5)。

雌雄のカニクイザル片眼に 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液を 1 日 1 回（30 µL/眼）、もしくは、0.03% DE-117 点眼液を 1 日 2 回〔60 µL/眼（30 µL/眼を 5 分間隔で 2 回）を、8 時間間隔で 1 日 2 回〕、13 週間反復点眼した（添付資料 4.2.3.2-1）。投与後 4 週及び 13 週における点眼 1 時間から 4 時間後の間に、無麻酔下で心電図及び血圧を測定した結果、最高用量である 0.03% DE-117 点眼群（1 日 2 回、1 回 30 µL/眼を 8 時間間隔で 2 回、サルの体重を 3 kg として 12 µg/kg/日）投与群においても心電図への影響は認められなかった。この投与量は、臨床投与量の 600 倍であった。また、DE-117 点眼液 0.002%を両眼に 1 日 1 回点眼した際のオミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグのヒト予想全身曝露を算出した結果、血漿中濃度 $C_{max}$ は約 28.3 pg/mL、1 日当たりの AUC は約 17.9 pg･h/mL と想定された。本試験における無毒性量投与時の投与 13 週目の全身曝露のうち、低かった雌の数値は $C_{max}$ で 2.02 ng/mL、$AUC_{0\text{-}4h}$ で 0.747 ng･h/mL（1 日当たりの AUC として 1.494 ng･h/mL）であった。従って、想定されるヒトでの全身曝露量を踏まえた心血管系への影響を含む安全域は、$C_{max}$ として約 71 倍、AUC として約 83 倍と考えられた。

### 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験はない。

### 2.6.2.6 考察及び結論

オミデネパグ イソプロピルは非プロスタグランジン骨格の低分子化合物であり、その活性代謝物であるオミデネパグは EP2 受容体に対して選択的に結合し、高いアゴニスト活性を有する EP2 受容体作動薬である。

本剤の製造販売承認申請にあたって安全性薬理試験は行わなかったが、DE-117 点眼液の用法・用量では、ヒトで全身における安全性薬理に関する副作用を発現する可能性は低いと考えられた。

正常眼圧サル及びレーザー誘発高眼圧サルにおける DE-117 点眼液の眼圧下降作用を検討した。DE-117 点眼液（0.0001%, 0.001%及び 0.01%）を正常眼圧サルに 1 日 1 回、7 日間点眼したとき、濃度依存的な眼圧下降作用が認められ、その作用は点眼 7 日目において 0.001%以上の濃度でトラフ値（点眼 6 日目の点眼から 24 時間時点）を含む全測定時点において有意であった。7 日間反復点眼による作用の減弱は認められなかった。また、レーザー誘発高眼圧サルに 0.01％ DE-117 点眼液を単回点眼したとき、有意な眼圧下降作用が認められた。

DE-117 点眼液の眼圧下降作用機序を確認するため、房水動態試験を行った。0.002% DE-117 点眼液をレーザー誘発高眼圧サルに 1 日 1 回、7 日間反復点眼後、房水動態をフルオロフォトメトリー法により検討した。その結果、房水流量に変化は認められず、房水流出率及びぶどう膜強膜流出量が有意に増大した。これらの結果から、DE-117 点眼液の眼圧下降作用機序は、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出促進と考えられた。

以上の結果から、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグは EP2 受容体に対して選択的に結合し、高いアゴニスト活性を有する EP2 受容体作動薬であり、正常眼圧サル及びレーザー誘発高眼圧サルにおいて眼圧下降作用を示すことが明らかとなった。また、DE-117 点眼液は既存の眼圧下降剤とは異なり、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路の両経路を促進する新規作用機序を持つ眼圧下降剤と考えられた。

### 2.6.2.7 図表

本文中に記載。

### 2.6.2.8 参考文献一覧

(1) Quigley HA and Hohman RM. Laser Energy levels for the trabecular meshwork damage in the primate eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983;24:1305-07.

(2) Toris CB, Zhan GL, Wang YL, Zhao J, McLaughlin MA, Camras CB, Yablonski ME. Aqueous humor dynamics in monkeys with laser-induced glaucoma. J Ocul Pharmacol Ther. 2000;16(1):19-27.

(3) Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. Surv Ophthalmol. 2008;53 Suppl1:S107-20.

(4) [redacted]. Effects of UR-7276 on Potassium Currents in hERG Transfected CHO Cells. 試験番号 [redacted]022. 参天社内資料.

(5) [redacted]. UR-7276: Maximum Tolerated Dose and Preliminary Cardiovascular Pharmacology Study by Inhalation Administration to Beagle Dogs. 試験番号 [redacted]0004. 参天社内資料.

# エイベリス点眼液 0.002%

# 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

# 2.6.3　非臨床概要　薬理試験の概要表

参天製薬株式会社

# 目次

2.6.3 薬理試験 ..... 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 ..... 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 ..... 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 ..... 6
2.6.3.4 安全性薬理試験 ..... 6
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 ..... 6



Confidential

## 2.6.3 薬理試験

### 2.6.3.1 薬理試験：一覧表

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|
| （1）効力を裏付ける試験 | | | | | |
| 各種プロスタノイド受容体に対する親和性の検討（EP1、EP2、EP3、EP4、DP1、DP2、FP 及び IP 受容体） | 組換えヒト受容体を強制発現させた 1321N1 細胞、CHEM-1 細胞及び HEK-293 細胞 | *in vitro* | フランス [redacted] | 584Qm040 | 4.2.1.1-1 |
| | | | 日本 [redacted] | 597Qm020 | 4.2.1.1-2 |
| 各種プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性の検討 | 組換えヒト受容体を強制発現させた CHO 細胞及び HEK-293 細胞 | *in vitro* | フランス [redacted] | 584Qm050 | 4.2.1.1-4 |
| 各種受容体等に対する親和性の検討 | 各種受容体等を発現する組織及び細胞等 | *in vitro* | 日本 [redacted] | [redacted] | 4.2.1.1-3 |
| 正常眼圧サルにおける眼圧下降作用－反復点眼試験－ | カニクイザル（無麻酔） | 点眼 | 日本<br>参天製薬株式会社 | 416Qg070 | 4.2.1.1-5 |
| レーザー誘発高眼圧サルにおける眼圧下降作用－単回点眼試験－ | カニクイザル（無麻酔） | 点眼 | 日本<br>参天製薬株式会社 | 416Qg080 | 4.2.1.1-6 |
| 房水動態試験 | カニクイザル | 点眼 | アメリカ [redacted] | 502Qm030 | 4.2.1.1-7 |
| （2）副次的薬理試験 | | | | | |
| 該当する試験はない。 | | | | | |



Confidential

### 2.6.3.1　　薬理試験一覧表（続き）

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 試験番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|
| （3）安全性薬理試験＜参考情報として記載＞ | | | | | |
| 中枢神経系 | ラット | 皮下、4 週間 | 日本<br>参天製薬株式会社 | 112201 | 4.2.3.2-3 |
| 中枢神経系 | サル | 点眼、13 週間（片眼、30 µL/眼を 1 日 1 回点眼または 60 µL/眼を 1 日 2 回点眼） | 日本<br>[redacted] | [redacted]212 | 4.2.3.2-1 |
| 心血管系 | サル | 点眼、13 週間（片眼、30 µL/眼を 1 日 1 回点眼または 60 µL/眼を 1 日 2 回点眼） | 日本<br>[redacted] | [redacted]212 | 4.2.3.2-1 |
| 心血管系：hERG チャネルへの影響 | hERG 発現 CHO 細胞 | *In vitro* | 日本<br>[redacted] | [redacted]022<br>（非 GLP） | 4.3-3 |
| 心血管系、呼吸系 | イヌ | 吸入（60 分間）、3 日間 | UK<br>[redacted] | [redacted]0004<br>（非 GLP） | 4.3-4 |
| （4）薬力学的薬物相互作用試験 | | | | | |
| 該当する試験はない。 | | | | | |



Confidential

## 2.6.3.2 効力を裏付ける試験

### (1) *In vitro* 試験一覧

| 試験項目 | 試験成績 | | | 試験番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|
| 各種プロスタノイド受容体に対する親和性の検討（EP1、EP2、EP3、EP4、DP1、DP2、FP 及び IP 受容体） | 受容体 | Ki 値 (nM) | | 584Qm040<br>597Qm020* | 4.2.1.1-1<br>4.2.1.1-2 |
| | | オミデネパグ | オミデネパグイソプロピル | | |
| | DP1 | >6,800 | >10,000 | | |
| | DP2* | >10,000 | >10,000 | | |
| | EP1 | >10,000 | 1,700 | | |
| | EP2 | 3.6 | >4,600 | | |
| | EP3 | >10,000 | >10,000 | | |
| | EP4 | >10,000 | >10,000 | | |
| | FP | >10,000 | >4,500 | | |
| | IP | >10,000 | >10,000 | | |
| 各種プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性の検討 | 受容体 | $EC_{50}$ 値 (nM) | | 584Qm050 | 4.2.1.1-4 |
| | | オミデネパグ | オミデネパグイソプロピル | | |
| | EP1 | - | >10,000 | | |
| | EP2 | 8.3 | >10,000 | | |
| | EP4 | >10,000 | - | | |
| | FP | - | > 10,000 | | |
| 各種受容体等に対する選択性の検討 | 各種受容体等とそれらに対応する放射性リガンドとの結合に対してオミデネパグが 50%以上の阻害率を示したのは EP2 及び EP4 受容体であり、阻害率はそれぞれ 94.66%、66.04%であった。その他の受容体等に対する阻害率は全て 50%未満であった。 | | | [redacted] | 4.2.1.1-3 |

*：DP2 受容体のみ試験番号 597Qm020 で実施



Confidential

（2） *In vivo* 試験一覧

| 試験項目 | 動物種／系統 | 投与経路、投与期間、用法等 | 投与量又は処置濃度 | 試験結果 | 試験番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 正常眼圧サルにおける眼圧下降作用－反復点眼試験－ | サル／カニクイ | 点眼<br>7 日間、1 回 20 μL、1 日 1 回、片眼点眼 | 0.0001%、0.001%、0.01% DE-117 点眼液 | 0.0001%から 0.01%の範囲で濃度依存的な眼圧下降作用を示した。 | 416Qg070 | 4.2.1.1-5 |
| レーザー高眼圧モデルサルにおける眼圧下降作用－単回点眼試験－ | サル／カニクイ | 点眼<br>1 回 20 μL、単回、片眼点眼 | 0.01% DE-117 点眼液 | 有意な眼圧下降作用を示した。 | 416Qg080 | 4.2.1.1-6 |
| 房水動態試験 | サル／カニクイ | 点眼<br>7 日間、1 回 20 μL、1 日 1 回、両眼点眼 | 0.002% DE-117 点眼液 | 房水流量に変化は認められず、房水流出率及びぶどう膜強膜流出量が有意に増大した。 | 502Qm030 | 4.2.1.1-7 |



Confidential

### 2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし

### 2.6.3.4 安全性薬理試験

＜参考情報として記載＞

| 試験項目 | 動物種／系統 | 投与経路 | 投与量・投与期間 | 試験結果 | 試験番号 |
|---|---|---|---|---|---|
| 中枢神経系 | ラット | 皮下 | 0.04、0.2、1.0 mg/kg、4 週間 | 一般状態観察において、中枢系への影響に起因すると思われる所見なし。 | 112201 |
| 中枢神経系 | サル | 点眼 | 0.003, 0.01, 0.03%、片眼、30 µL/眼を 1 日 1 回点眼、0.03%、片眼、60 µL/眼を 1 日 2 回点眼 | 一般状態観察において、中枢系への影響に起因すると思われる所見なし。 | [redacted]212 |
| 心血管系 | サル | 点眼 | 0.003, 0.01, 0.03%、片眼、30 µL/眼を 1 日 1 回点眼、0.03%、片眼、60 µL/眼を 1 日 2 回点眼 | 心電図に影響なし。 | [redacted]212 |
| hERG チャネルへの影響 | hERG 発現 CHO 細胞 | *In vitro* | オミデネパグ 10 µM (4785 ng/mL) | 影響なし。 | [redacted]022 （非 GLP） |
| 心血管系、呼吸系 | イヌ | 吸入（60 分間） | オミデネパグ 0.0369-2.60 mg/kg/日 （3 日間） | 心血管系:1.02 及び 2.60 mg/kg 投与時に心拍数の増加、PR 間隔の短縮、血圧低下及び QTc の延長。無毒性量は 0.268 mg/kg/日<br>呼吸器系：影響なし。無毒性量は 2.60 mg/kg/日 | [redacted]0004 （非 GLP） |

### 2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし



Confidential