アバレプト懸濁性点眼液 0.3%

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.2 緒 言

千寿製薬株式会社

2.2 緒言

0.3%モツギバトレプ懸濁性点眼液（以下、本剤）は、Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1（TRPV1）[1)2)]拮抗薬であるモツギバトレプを有効成分とし、1 mL 中にモツギバトレプを 3 mg 含有する製剤である。本剤は三叉神経節細胞、角膜上皮細胞、及び T 細胞の TRPV1 を阻害することでドライアイに伴う自覚症状及び他覚所見を改善すると考えられる。

日本でのドライアイの定義は、「様々な要因により涙液層の安定性が低下する疾患であり、眼不快感や視機能異常を生じ、眼表面の障害を伴うことがある」と 2016 年に改められ、眼不快感・視機能異常などの自覚症状を有し、かつ涙液層破壊時間が 5 秒以下であることがドライアイの診断基準とされた[3)4)]。ドライアイに対する現行の治療は主に薬物療法が行われており、精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液、ジクアホソルナトリウム点眼液、及びレバミピド点眼液がドライアイ診療ガイドラインで推奨されているが[4)]、いずれも現在のドライアイ診断基準の 1 つである自覚症状に対しての改善が主たる効果ではない。自覚症状が十分に改善しない場合、患者自身の判断で治療・通院を断念する事例も報告されている[5)]。また、涙液層が正常化して角膜上皮障害が消失しているにもかかわらず、眼不快感等の自覚症状が残る事例も存在し、自覚症状と他覚所見の間にはしばしば乖離を認めることが知られている[4)6)7)]。これは角膜知覚の異常と考えられ、角膜知覚の異常がドライアイの病態に及ぼす影響について研究が進められている[4)]が、ドライアイの自覚症状発現のメカニズムに直接作用する治療薬は上市されていない。したがって、眼不快感をはじめとするドライアイの自覚症状を改善するため、知覚異常に対する病態解析の進歩と、それをターゲットにした治療薬の開発が期待されている[6)]。

ドライアイの自覚症状を改善する治療薬の開発を目指し、標的分子として角膜知覚との関連が近年注目されている TRPV1 に着目した。TRPV1 は主に一次知覚神経に発現し、カプサイシン、酸、熱等の侵害刺激を受容するイオンチャネル型受容体であり[1)2)]、「痛み」に関与する代表的なレセプターとして知られている[4)]。ドライアイの病態では、涙液浸透圧の上昇や Tumor necrosis factor-α、プロスタグランジン、Nerve growth factor 等の涙液中炎症性物質の増加が知られており[8)9)10)11)]、それらは TRPV1 を活性化又は感作させ、知覚神経の閾値低下や炎症性物質の産生を誘導すると考えられている[12)13)14)15)16)17)]。これまで TRPV1 拮抗薬は、さまざまな疼痛モデルで効果が認められたことから鎮痛剤として開発が進められてきたが、主な副作用として体温上昇が認められ、その多くは開発が中止されてきた[18)19)]。しかしながら、TRPV1 拮抗薬による体温上昇が薬物曝露量に依存すること[20)]や内臓の TRPV1 が体温上昇のターゲットになっているという報告[18)]から、眼局所に限定した投与により TRPV1 拮抗薬の全身曝露量を抑えることで、体温上昇の問題を回避できると考えた。

モツギバトレプは強力かつ選択的な TRPV1 拮抗薬として、持田製薬株式会社により創製された低分子化合物である。モツギバトレプを用いた非臨床試験では、ラットのドライアイモデルによる薬効薬理試験で、0.3%及び 1%モツギバトレプ懸濁性点眼液（検討用製剤）は乾燥刺激による瞬目回数の増加（自覚症状の指標）を有意に抑制した。また、0.3%モツギバトレプ懸濁液は、点状表層角膜症（SPK）スコア（他覚所見の指標）をムコスタ®点眼液 UD 2%と比較して早期から改善することが示された。毒性試験では、モツギバトレプの投与による毒性変化は認められず、臨床試験を開始するにあたっての安全性上の懸念は認められなかった。これらの非臨床試験成績に基づき実施した臨床試験では、本剤を投与することによりドライアイの自覚症状を早期から改善する効果がみられ、また涙液層の安定性低下や角膜上皮障害を改善する傾向が示唆された。加えて、

52 週間の長期投与でもドライアイに対する有効性が持続し、留意すべき安全性上の重大な懸念事項はなく、本剤の良好な安全性が示された。

以上のことから、本剤はドライアイの自覚症状を早期に改善し、涙液層の安定性の低下及び角膜上皮障害に対しても改善が期待できる薬剤として、現在のドライアイの定義及び診断基準に対応した治療を提供することが可能である。更に、ドライアイの自覚症状と角膜知覚との関連が近年注目されている中、本剤は知覚に関与する TRPV1 を阻害する新規作用機序により、ドライアイを改善する世界初の治療剤として革新をもたらす薬剤となると考えた。そこで、「ドライアイ」を効能又は効果とし、「通常、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する」を用法及び用量として、本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

1)Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. J Neurobiol. 2004;61:3-12.

2)Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature. 1997;389:816-24.

3)ドライアイ研究会、ドライアイの定義および診断基準委員会．日本のドライアイの定義と診断基準の改訂（2016 年版）．あたらしい眼科．2017;34:309-13.

4)ドライアイ研究会診療ガイドライン作成委員会．ドライアイ診療ガイドライン．日眼会誌．2019;123:489-592.

5)Uchino M, Yokoi N, Kawashima M, Ryutaro Y, Uchino Y, Tsubota K. Treatment trends in dry eye disease and factors associated with ophthalmic follow-up discontinuation in Japan. J Clin Med. 2019;8:1120.

6)益岡尚由、石橋隆治．ドライアイにおける眼痛ならびに眼不快感の発生メカニズム．あたらしい眼科．2019;36;719-24.

7)草田夏樹、加藤弘明、横井則彦．角膜センシングとドライアイ．京府医大誌．2020;129;699-708.

8)Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II Definition and classification report. Ocul Surf. 2017;15:276-83.

9)Boehm N, Riechardt AI, Wiegand M, Pfeiffer N, Grus FH. Proinflammatory cytokine profiling of tears from dry eye patients by means of antibody microarrays. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:7725-30.

10)Shim J, Park C, Lee HS, Park MS, Lim HT, Chauhan S, et al. Change in prostaglandin expression levels and synthesizing activities in dry eye disease. Ophthalmology. 2012;119:2211-19.

11)Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, Cortes M, Mantelli F, Bonini S. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease. Arch Ophthalmol. 2011;129:981-6.

12)Liedtke W. Role of TRPV ion channels in sensory transduction of osmotic stimuli in mammals. Exp Physiol. 2007;92:507-12.

13)Rozas P, Lazcano P, Piña R, Cho A, Terse A, Pertusa M, et al. Targeted overexpression of tumor necrosis factor-α increases cyclin-dependent kinase 5 activity and TRPV1-dependent Ca^{2+} influx in trigeminal neurons. Pain. 2016;157:1346-62.

14)Schnizler K, Shutov LP, Van Kanegan MJ, Merrill MA, Nichols B, McKnight GS, et al. Protein kinase A anchoring via AKAP150 is essential for TRPV1 modulation by forskolin and prostaglandin E_2 in mouse sensory neurons. J Neurosci. 2008;28:4904-17.

15)Eskander MA, Ruparel S, Green DP, Chen PB, Por ED, Jeske NA, et al. Persistent Nociception Triggered by Nerve Growth Factor (NGF) Is Mediated by TRPV1 and Oxidative Mechanisms. J Neurosci. 2015;35:8593-603.

16)Pan Z, Wang Z, Yang H, Zhang F, Reinach PS. TRPV1 Activation is required for hypertonicity-stimulated

inflammatory cytokine release in human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:485-93.

17)Masuoka T, Yamashita Y, Nakano K, Takechi K, Niimura T, Tawa M, et al. Chronic tear deficiency sensitizes transient receptor potential vanilloid 1-mediated responses in corneal sensory nerves. Front Cell Neurosci. 2020:14:598678.

18)Ayoub SS, Hunter JC, Simmons DL. Answering the burning question of how transient receptor potential vanilloid-1 channel antagonists cause unwanted hyperthermia. Pharmacol Rev. 2009;61:225-7.

19)中川貴之．痛みの受容機構と新規鎮痛薬創製の可能性．生化学. 2013;85:561-5.

20)Othman AA, Nothaft W, Awni WM, Dutta S. Effects of the TRPV1 antagonist ABT-102 on body temperature in healthy volunteers: pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of three phase 1 trials. Br J Clin Pharmacol. 2013;75:1029-40.