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）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

千寿製薬株式会社

目 次

2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 6
2.6.3.4 安全性薬理試験 7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 8

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

試験項目	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
効力を裏付ける試験					
薬理活性	ヒト又はラット TRPV1 を発現させた CHO 細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-1
	各 TRP ファミリーを発現させた細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-2 【参考資料】
ドライアイモデルラットにおける瞬目回数増加の抑制効果に対する用量反応性	ラット	点眼	千寿製薬株式会社	[redacted]	4.2.1.1-3
ドライアイモデルラットにおける瞬目回数増加の抑制効果の持続性	ラット	点眼	千寿製薬株式会社	[redacted]	4.2.1.1-4
他覚所見改善作用	ラット	点眼	千寿製薬株式会社	[redacted]	4.2.1.1-5
三叉神経節細胞に対する作用	ラット由来三叉神経節細胞	*in vitro*	千寿製薬株式会社	[redacted]	4.2.1.1-6
角膜上皮細胞に対する作用	ヒト角膜上皮細胞（HCE-T）	*in vitro*	千寿製薬株式会社	[redacted]	4.2.1.1-7
活性化 T 細胞に対する作用	マウス脾臓由来 T 細胞	*in vitro*	千寿製薬株式会社	[redacted]	4.2.1.1-8
副次的薬理試験					
角膜知覚に対する影響	ラット	点眼	千寿製薬株式会社	[redacted]	4.2.1.2-1
オフターゲットプロファイリング	膜標本、全細胞アッセイ	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.2-2 【参考資料】

2.6.3.1. 薬理試験：一覧表（つづき）

試験項目	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
安全性薬理試験					
中枢神経系への影響	ラット/ Han Wistar 系	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-1
心血管系への影響	hERG 導入 HEK-293 細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-2 【参考資料】
	hERG 導入 HEK-293 細胞	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-3
	–	–	千寿製薬株式会社	[redacted]	4.2.1.3-4 【参考資料】
	ビーグル犬	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-5
呼吸系への影響	ラット/ Han Wistar 系	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-6
体温への影響	ラット/ SD 系	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-7 【参考資料】
	ビーグル犬	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-8 【参考資料】
	カニクイザル	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-9 【参考資料】
協調運動機能への影響	ラット/ SD 系	経口	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-10 【参考資料】

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

試験項目	試験系	薬物、濃度/用量 （投与経路）	試験成績	添付資料 番号
効力を裏付ける試験				
薬理活性	ヒト又はラット TRPV1 を発現させた CHO 細胞	(*in vitro*) モツギバトレプ、0.03～30 nM	ヒト TRPV1 又はラット TRPV1 に対するモツギバトレプの IC_{50} 値はそれぞれ 0.6635 nM 又は 0.4588 nM であった。	4.2.1.1-1
	各 TRP ファミリーを発現させた細胞	(*in vitro*) モツギバトレプ	モツギバトレプはヒト TRPV4 に弱い阻害作用を示したものの、ヒト TRPA1、ヒト TRPM8、ヒト TRPV3 には作用せず、TRPV1 に選択的な阻害作用を示した。	4.2.1.1-2 【参考資料】
ドライアイモデルラットにおける瞬目回数増加の抑制効果に対する用量反応性	ラット	（点眼）5 μL 単回 モツギバトレプ、0.1%～1.0%	ドライアイモデルラットを乾燥環境下で飼育することにより増加する瞬目回数を、モツギバトレプ懸濁液が用量依存的に抑制した。その作用は 0.3%及び 1.0%の濃度において有意であった。	4.2.1.1-3
ドライアイモデルラットにおける瞬目回数増加の抑制効果の持続性	ラット	（点眼）5 μL 単回 モツギバトレプ、0.3%	ドライアイモデルラットを乾燥環境下で飼育することにより増加する瞬目回数を 0.3%モツギバトレプ懸濁液が抑制した。その効果は点眼後 4 時間持続した。	4.2.1.1-4
他覚所見改善作用	ラット	（点眼）1 日 4 回、1 回 5 μL、14 日間 モツギバトレプ、0.3% レバミピド、2%	ドライアイモデルラットの SPK スコアは、基剤投与群と比較して 0.3%モツギバトレプ懸濁液投与群及び 2%レバミピド投与群で有意に改善した。また、0.3%モツギバトレプ懸濁液投与群は 2%レバミピド投与群より早期に SPK スコアが改善した。	4.2.1.1-5
三叉神経節細胞に対する作用	ラット由来三叉神経節細胞	(*in vitro*) モツギバトレプ、0.1～100 nM	モツギバトレプは、カプサイシン刺激により誘発される三叉神経節細胞からの Substance P の放出を濃度依存的に抑制し、その作用は 1 nM 以上の濃度において有意であった。	4.2.1.1-6
角膜上皮細胞に対する作用	ヒト角膜上皮細胞（HCE-T）	(*in vitro*) モツギバトレプ、0.1, 1, 10 μM	モツギバトレプは、HCE-T への高浸透圧刺激に伴う CCL5 の発現上昇を濃度依存的に抑制した。その作用は 0.1 μM 以上の濃度において有意であった。	4.2.1.1-7
活性化 T 細胞に対する作用	マウス脾臓由来 T 細胞	(*in vitro*) モツギバトレプ、1, 10 nM	モツギバトレプは、1 nM 以上で活性化 T 細胞からの IFNγ 産生を抑制した。	4.2.1.1-8

2.6.3.3 副次的薬理試験

試験項目	試験系	薬物、濃度/用量 （投与経路）	試験成績	添付資料 番号
副次的薬理試験				
角膜知覚閾値に対する影響	ラット	（点眼）1 日 4 回、1 回 5 μL、14 日間 モツギバトレプ、0.3% レバミピド、2%	モツギバトレプ及びレバミピドは角膜知覚閾値に影響しなかった。	4.2.1.2-1
オフターゲットプロファイリング	膜標本、全細胞アッセイ	主要なイオンチャネル、受容体、トランスポーター、及び酵素に対する放射性リガンド置換アッセイ	モツギバトレプは 5HT2a 及び 5HT2b をわずかに阻害したものの、TRPV1 に対して高い選択性を示した。	4.2.1.2-2 【参考資料】

2.6.3.4 安全性薬理試験

試験項目	試験系	投与経路	濃度/用量	試験成績	添付資料番号
中枢神経系への影響	ラット/ Han Wistar 系 （雄 6 例/群）	経口	4、40、400 mg/kg	すべての用量で一過性かつ軽度な中枢神経系への影響（接触反応の増加及びハンドリング時の発生の増加）がみられたが、臨床的意義のある影響はなかった。	4.2.1.3-1 ([redacted])
心血管系への影響	hERG 導入 HEK-293 細胞 （n=3）	*in vitro*	1 μM (0.40 μg/mL)	hERG 電流抑制率（平均値±標準偏差）： 8.5%±2.7%	4.2.1.3-2 ([redacted]) 【参考資料】
	hERG 導入 HEK-293 細胞 （n=4 又は 6）	*in vitro*	0.248、0.744、2.48 μM (0.1、0.3、1 μg/mL)	hERG 電流抑制率（平均値±標準偏差）： 0.248 μM: 5.0%±7.2% 0.744 μM: 3.2%±4.3% 2.48 μM: 12.8%±4.1% IC_{50} > 2.48 μM (1 μg/mL)	4.2.1.3-3 ([redacted]) 4.2.1.3-4 ([redacted]) 【参考資料】
	ビーグル犬 （雄 4 例）	経口	4、40、400 mg/kg	すべての用量で体温上昇の二次的変化と考えられる QTcF[1]及び QTcQ[2]の短縮がみられた。血圧への影響はなかった。	4.2.1.3-5 ([redacted])
呼吸系への影響	ラット/ Han Wistar 系 （雄 8 例/群）	経口	4、40、400 mg/kg	呼吸系への影響はなかった。	4.2.1.3-6 ([redacted])
体温への影響	ラット/ SD 系 （雄 5 例）	経口	3 mg/kg/day （4 日間反復）	投与 1 日目は投与後 30 分に直腸温が約 1°C 上昇した。投与 3 及び 4 日目の直腸温上昇は投与 1 及び 2 日目よりも減弱した。	4.2.1.3-7 ([redacted]) 【参考資料】
	ビーグル犬 （雄 3 例）	経口	10 mg/kg	投与後 1～8 時間に対照群の体温（38.1°C～38.4°C）と比較して上昇した（39.6°C～40.2°C）。	4.2.1.3-8 ([redacted]) 【参考資料】
	カニクイザル （雄 3 例）	経口	3 mg/kg	投与後 1～8 時間に投与前及び投与後 30 分の体温（38.3°C）と比較して上昇した（38.7°C～38.8°C）。	4.2.1.3-9 ([redacted]) 【参考資料】
協調運動機能への影響	ラット/ SD 系 （雄 10 例/群）	経口	1、3、10 mg/kg	協調運動機能への影響はなかった。	4.2.1.3-10 ([redacted]) 【参考資料】

1) Fridericia の式で補正した QT 間隔
2) 動物種固有の補正式で補正した QT 間隔

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし