

2.6.6 毒性試験の概要文

目 次

2.6.6 毒性試験の概要文	1
目 次	1
表目次	2
2.6.6.1 まとめ	4
2.6.6.2 単回投与毒性試験	7
2.6.6.3 反復投与毒性試験	7
2.6.6.3.1 眼毒性試験	7
2.6.6.3.2 経口毒性試験	8
2.6.6.3.3 静脈内投与毒性試験	8
2.6.6.4 遺伝毒性試験	9
2.6.6.5 がん原性試験	9
2.6.6.6 生殖発生毒性試験	10
2.6.6.7 局所刺激性試験	12
2.6.6.8 その他の毒性試験	12
2.6.6.8.1 抗原性試験	12
2.6.6.9 考察及び結論	12
2.6.6.10 図表	12
2.6.6.11 参考文献	13

表目次

表 2.6.6-1	用語及び略号一覧表.....	3
表 2.6.6-2	LUMIGAN [®] （ビマトプロスト 0.03%製剤）の承認申請のために実施した 重要な毒性試験.....	6
表 2.6.6-3	主要所見及びヒトに点眼投与後の曝露量と反復投与毒性試験における曝露量の比較.....	9
表 2.6.6-4	生殖発生毒性試験における母動物（マウス／ラット）の NOAEL とヒトに点眼投与後における曝露量の比率.....	11

2.6.6 毒性試験の概要文

表 2.6.6-1 用語及び略号一覧表

用語及び略号	詳細
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	時間 0 から投与後最終測定可能時間 t 時間までの組織中薬物濃度－時間曲線下面積
C _{max}	最高濃度
DB	Dutch belted、ダッチベルテッド
³ H	トリチウム
NOAEL	無毒性量
NZW	ニュージーランド白色

2.6.6.1 まとめ

LUMIGAN®点眼後の安全性は十分に確立されている。副作用の多くは局所的で、重症度は軽度であり、投与中止により回復するものである。LUMIGAN®の良好な安全性に加えて、上眼瞼辺縁部の皮膚に塗布される薬物量は点眼液の1滴のごく1部にすぎないことから、上眼瞼辺縁部へのビマトプロスト0.03%製剤の局所塗布は、睫毛の貧毛症患者に安全かつ有効な治療法になると考えられる。

ビマトプロストの非臨床毒性試験プログラムは、ビマトプロストの毒性プロファイルを明らかにして、LUMIGAN®の承認申請を行うために実施された。非臨床試験段階では単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び抗原性試験を実施した。これらの試験から得られた関連所見を下記の項に要約する。今回申請した適応症では上眼瞼辺縁部に塗布される用量は、点眼液1滴のごく一部にすぎないことから、皮膚に塗布後のビマトプロストの局所（眼）及び全身曝露量は点眼投与時の曝露量を上回らないと考えられる。以前に実施した試験データで、上眼瞼辺縁部へのビマトプロスト0.03%製剤の局所経皮投与後の全身及び局所毒性を適切に評価できると判断した。このような理由から、ビマトプロスト0.03%製剤の上眼瞼辺縁部への局所使用を裏付ける新たな毒性試験は実施していない。

重要な毒性試験はすべて医薬品安全性試験実施（GLP）基準に準拠して実施された（表2.6.6-2）。

ニュージーランド白色（NZW）ウサギ（4.2.3.2 1012C-2968-58）及びビーグル犬（4.2.3.2 1012C-3137-5）における眼毒性試験において、基剤又は0.001%～0.1%ビマトプロストを1日最大4回点眼後に、眼部への影響として軽度の一過性眼部不快感及び結膜充血のみが認められた。最高0.1%のビマトプロストをDutch Belted（DB）ウサギに1日最大2回最長6ヵ月間投与した試験では、薬剤投与に関連した影響は認められなかった（4.2.3.2 TX98004、TX97032）。

0.03%ビマトプロストを1日1回又は1日2回投与、あるいは0.1%ビマトプロストを1日2回投与したサル（52週間眼毒性試験（4.2.3.2 6177-110））では、虹彩色素の増加並びに眼周囲に可逆的な影響として眼周囲溝の顕著化及び眼瞼裂の拡大が認められた。13週目に最初に認められた虹彩色素の増加は試験期間中継続して見られ、投与中止後も回復は見られず、その発現は投与頻度と関連していた。

26週目には、用量依存的な眼周囲への影響として眼周囲溝の顕著化及び眼瞼裂の拡大が認められたが、眼の組織学的変化及び機能的異常は認められなかった。この影響はサルに0.01 mg/kg/日を17週間静脈内投与した試験でも認められた（4.2.3.2 6177-113）。ビマトプロストの点眼投与及び静脈内投与の両投与経路で眼周囲の変化が認められたことから、サルにおいては眼周囲への作用が局所的な受容体に対する特異的作用に基づいている可能性が示された。点眼液1滴の容量と比べると、睫毛への適応では上眼瞼辺縁部に塗布される薬物量は点眼投与量のごく一部にすぎないので、眼内に侵入する可能性のあるビマトプロストの量は極めて少なく、全身に吸収される薬物濃度も点眼投与後より低くなる。

サルにおける分布試験では、0.1% [³H]-ビマトプロストの単回点眼投与（4.2.2.3 PK-98-003）及び反復点眼投与（4.2.2.2 PK-97-032）後に眼組織、特に眼瞼にビマトプロストの放射能の大部分が認められた。この組織内濃度は皮膚吸収モデルの予測値よりも高かった（4.2.2.2 PK-08-038）。最高濃度0.1%のビマトプロストを1日最大2回52週間点眼投与したカニクイザル（4.2.3.2 6177-110）で行った分布試験では、いずれの用量及び投与頻度でも、眼又は関連する眼組織内に薬剤投与による組織形態学的変化は認められなかった。このデータはビマトプロストに長期的に曝露された組織における局所安全性を示すものである。

ビマトプロストをマウスに最長 13 週間 (4.2.3.2 [ALG050/983734](#)、[ALG 043/974324](#)) 及びラットに 1 年間 (4.2.3.2 [ALG 042/974323](#)、[ALG 044/982455](#)、[ALG056/992437](#)) 経口投与した試験では、重要な全身毒性作用は認められなかった。

静脈内投与による反復投与毒性試験では、ラットで最長 1 ヶ月間 (4.2.3.2 [TX98014](#)、[1012C-3137-4](#))、カニクイザルで最長 4 ヶ月間 (4.2.3.2 [6177-112](#)、[6177-113](#)) 投与して毒性を評価した。これらの試験でビマトプロストは最大 1 mg/kg/日の用量で良好な忍容性を示した。一方、点眼液 1 滴がすべて眼瞼へ塗布され、100%が全身に吸収されると仮定すると、ビマトプロスト 0.03%製剤を上眼瞼の皮膚に局所塗布後吸収されるビマトプロストの推定量は 0.28 µg/kg/日となる (1 滴の容量 : 約 28 µL、2 滴/人、体重 : 60 kg)。

マウス、ラット及びウサギを用いた生殖毒性試験で認められた作用は、卵巣機能又は子宮収縮に対するビマトプロスト及びその代謝物の薬理活性に関連している可能性がある (4.2.3.5.1 [1801-013](#) ; 4.2.3.5.2 [TX99038](#)、[1801-018](#)、[1801-012P](#)、[TX99020](#)、[1801-013P](#) ; 4.2.3.5.3 [TX99057](#))。ヒトに点眼投与後測定した全身曝露量との比較において、ビマトプロストの曝露マージンが大きいこと及び代謝に種特異的な違いが認められたことから、げっ歯類及びウサギで見られたこれらの影響がヒトで起こる可能性は低いと考えられた。

ビマトプロストには遺伝毒性、染色体異常誘発性及び腫瘍原性はなく (4.2.3.3.1 [G95BN52.503003](#)、[G95BN52.702005](#) ; 4.2.3.3.2 [19471-0-455OECD](#) ; 4.2.3.4.1 [ALG 053/984511](#)、[ALG 058/984512](#))、またビマトプロストは皮膚過敏性反応及び抗原性反応を誘発しない (4.2.3.7.1 [TX99053](#)、[TX99054](#) ; 4.2.3.7.2 [TX99052](#))。

以上より、ビマトプロストの毒性プロファイルは、処方条件で上眼瞼辺縁部に局所塗布するビマトプロストの安全性を支持するものである。

表 2.6.6-2 LUMIGAN®（ビマトプロスト 0.03%製剤）の承認申請のために実施した重要な
毒性試験

試験の種類と期間	投与経路 (投与頻度)	動物種	試験番号	GLP
単回投与毒性試験	腹腔内	マウス	1893-3137-7	適用
	静脈内	ラット	1012C-2968-59	
反復投与毒性試験				
1 ヶ月	点眼 (1 日 4 回)	NZW ウサギ	1012C-2968-58	適用
1 ヶ月	点眼 (1 日 2 回)	DB ウサギ	TX97032	適用
6 ヶ月	点眼 (1 日 1 回又は 1 日 2 回)	DB ウサギ	TX98004	適用
1 ヶ月	点眼 (1 日 4 回)	イヌ	1012C-3137-5	適用
52 週間	点眼 (1 日 1 回又は 1 日 2 回)	サル	6177-110	適用
52 週間	経口	ラット	ALG 056/992437	適用
1 ヶ月	静脈内	ラット	TX98014	適用
4 週間	静脈内	サル	6177-112	適用
17 週間	静脈内	サル	6177-113	適用
遺伝毒性試験				
復帰突然変異試験	NA	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>Escherichia coli</i>	G95BN52.503003	適用
マウスリンフォーマ試験	NA	マウスリンフォーマ細胞	G95BN52.702005	適用
小核試験	静脈内	マウス	19471-0-455OECD	適用
がん原性試験				
104 週間	経口	マウス	ALG 053/984511	適用
104 週間	経口	ラット	ALG 058/984512	適用
生殖発生毒性試験				
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	経口	ラット	1801-013	適用
胚・胎児発生に関する試験	経口	マウス、 ラット	1801-018, TX99038	適用
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	経口	ラット	TX99057	適用
その他の毒性試験				
抗原性試験	皮下、静脈内	モルモット	TX99053	適用
	腹腔内	マウス、 ラット	TX99054	適用
皮膚感作性試験	皮下、閉塞塗布	モルモット	TX99052	適用

DB= Dutch Belted; NZW = ニュージーランド白色; NA =該当なし

2.6.6.2 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、LUMIGAN[®]の承認申請のために実施され、マウス（4.2.3.1 1893-3137-7）及びラット（4.2.3.1 1012C-2968-59）にビマトプロストをそれぞれ腹腔内及び静脈内投与して評価した。マウスに 96 mg/kg を腹腔内投与し、ラットには最高 3 mg/kg を静脈内投与したが、毒性的な影響は見られなかった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

すべての反復投与毒性試験は LUMIGAN[®]の承認申請のために実施された。

2.6.6.3.1 眼毒性試験

NZW ウサギ（4.2.3.2 1012C-2968-58）及びビーグル犬（4.2.3.2 1012C-3137-5）での眼毒性試験において、基剤又は 0.001%～0.1%ビマトプロストを 1 日最大 4 回点眼後に、眼部への影響として軽度の一過性眼部不快感及び結膜充血のみが認められた。濃度が最大 0.1%のビマトプロストを DB ウサギに 1 日 2 回最長 6 ヶ月間投与した試験では、薬剤投与に関連した影響は認められなかった（4.2.3.2 TX98004、TX97032）。眼部への反応は、1 日 4 回投与した NZW ウサギ及びイヌで認められたが、ビマトプロストの同一製剤及びプラセボを 1 日 2 回投与した DB ウサギでは認められなかったことから、この反応は高い投与頻度によるものと思われた。

ビマトプロスト 0.03%製剤を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与、あるいは 0.1%ビマトプロストを 1 日 2 回投与したサルでの 52 週間反復点眼による眼毒性試験（4.2.3.2 6177-110）では、虹彩色素の増加及び眼周囲に可逆的な影響として眼周囲溝の顕著化及び眼瞼裂の拡大が認められた。13 週目に最初に認められた虹彩色素の増加は、試験期間中継続して認められ、投与中止後も回復は見られず、その発現は投与頻度と関連していた。0.03%ビマトプロスト（10.5 µg/回、21 µg/日）又は 0.1%ビマトプロスト（35 µg/回、70 µg/日）のいずれかを 1 日 2 回投与したサルでは、虹彩色素沈着の発生率が 0.03%ビマトプロスト（10.5 µg/日）の 1 日 1 回投与で認められた発生率より高かった。

26 週目には、眼の組織学的変化又は機能的異常を伴わない用量依存的な眼周囲への影響（眼周囲溝の顕著化及び眼瞼裂の拡大を特徴とする）が認められた。これらの所見の発生率及び重症度は一時的に増加したが、関連する組織形態学的変化はなく、これらの所見は 4 ヶ月の回復期間中に完全に消失した（29 及び 52 週間投与群）。この影響はサルに 0.01 mg/kg/日を 17 週間静脈内投与した試験（4.2.3.2 6177-113）でも認められたことから、サルにおいては眼周囲への影響が局所的なプロスタノイド受容体に対する特異的作用に基づいている可能性が示唆される。

サルにおける分布試験では、0.1% [³H]-ビマトプロストの単回点眼投与（4.2.2.3 PK-98-003）及び反復点眼投与（4.2.2.2 PK-97-032）のいずれにおいても眼組織にビマトプロストの放射能の大部分が認められ、特に眼瞼組織中に高い濃度が認められた。この組織中濃度は皮膚吸収モデルでの予測値よりも高かった（4.2.2.2 PK-08-038）。最大 0.1%のビマトプロストを 1 日 2 回 52 週間点眼投与したサルでの分布試験では（4.2.3.2 6177-110）、いずれの用量及び投与頻度でも、眼及び関連する眼組織に薬剤投与による組織形態学的変化は認められなかった。

2.6.6.3.2 経口毒性試験

ビマトプロストをマウスに最長 13 週間 (4.2.3.2 ALG050/983734、ALG 043/974324) 及びラットに 1 年間 (4.2.3.2 ALG 042/974323、ALG 044/982455、ALG 056/992437) 経口投与した試験では、重要な全身毒性は認められなかった。

経口投与したマウスで、上皮細胞層への炎症細胞増加 (16 mg/kg/日) 及び髄質性胸腺リンパ球の増殖 (≥ 8 mg/kg/日) が認められたが、その投与量での全身曝露量はヒトに 0.03% ビマトプロストを 1 日 1 回点眼投与したときのそれぞれ約 1,019 倍及び 360 倍以上である。NOAEL は 4 mg/kg/日で、ヒトの点眼投与量よりも著しく高い用量であった。

ラットにおける全身作用は、卵巣重量の増加、顕著な黄体の空胞化及びわずかな血清アミノトランスフェラーゼの増加のみであった。卵巣及び肝臓への作用は可逆的であった。これらの変化は、マウス及びサルではビマトプロスト 0.03% 製剤をヒトに点眼投与したときのそれぞれ最大 1,019 倍及び 14,000 倍の全身曝露量でも認められなかったことから、これらの作用は種特異性であると考えられた。眼瞼への局所塗布後の全身曝露量は、ビマトプロスト 0.03% 製剤を局所点眼投与した後の全身曝露量を上回る可能性はない。

2.6.6.3.3 静脈内投与毒性試験

静脈内投与による反復投与毒性を、ラットに最長 1 ヶ月間 (4.2.3.2 TX98014) 及びカニクイザルに最長 4 ヶ月間 (4.2.3.2 6177-112、6177-113) 投与して評価した。これらの試験では最大 1 mg/kg/日の用量で忍容性は良好であった。

ラットにビマトプロストを静脈内投与したところ、1.0 mg/kg/日で黄体退縮の遅延を示唆する顕著な黄体の空胞化が認められた。しかしながら、上記のとおり、ラットにおけるこれらの卵巣に対する作用は種特異的であると考えられることから、ヒトへのリスクは極めて低いと考えられる。

サルでは、静脈内投与後に眼周囲に可逆的な影響として眼周囲溝の顕著化及び眼瞼裂の拡大が認められた。この作用の重症度及び発現率は用量に依存していたが、一過性であった。機能的異常あるいは構造的異常は認められなかった。サルへの点眼投与及び静脈内投与時に認められた眼周囲溝の顕著化及び眼瞼裂の拡大の根本原因は不明である。眼周囲の変化はビマトプロスト点眼投与及び静脈内投与の両方で認められたことから、これらの試験は、サルにおける眼周囲への作用が局所的なプロスタノイド受容体に対する特異的作用に基づいている可能性を示している。

反復投与試験から得られた主要な所見及び毒性試験における全身曝露量とヒトで測定された点眼投与後の全身曝露量との関係を表 2.6.6-3 に示す。眼瞼辺縁部への曝露では、全身曝露量が局所点眼投与後の全身曝露量より低くなるため、以前に実施された試験のデータは、本剤の申請適応を裏付けるのに適切であると考えられた。

表 2.6.6-3 主要所見及びヒトに点眼投与後の曝露量と反復投与毒性試験における曝露量の比較

動物種 期間/投与経路 試験番号	用量 (mg/kg/日) 又は濃度 (%)	主要所見	血液中薬物濃度 ¹ (曝露比: 毒性試験値/臨床試験値 ²)			
			雄性		雌性	
			C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)
DB ウサギ 6 ヶ月/点眼 TX98004	0.1%, 35 µL を片眼に、1 日 2 回	作用なし	3.08 (50)	1.73 (86)	2.04 (33)	1.61 (80)
サル 52 週間/点眼 6177-110	0.03%, 35 µL を片眼に点眼、1 日 1 回	虹彩の色素沈着亢進、 眼周囲への作用	0.513 (8.4)	0.279 (13)	0.382 (6.2)	0.228 (11)
	0.1%, 35 µL を片眼に点眼、1 日 2 回	全身作用なし	1.94 (31)	2.22 (111)	1.91 (31)	1.94 (97)
マウス 13 週間/経口 ALG 043/974324	4	NOAEL (雌性)			12.5 (204)	
	16	胸腺リンパ球増殖、 腫上皮細胞層炎症細胞増加、NOAEL (雄性)	62.2 (1019)			
ラット 52 週間/経口 ALG 056/992437	0.1	AST/ALT 増加 ; NOAEL (雌性)			0.173 (2.8)	0.0729 (3.6)
	2	NOAEL (雄性)	10.8 (177)	15.8 (790)		
サル 17 週間 静脈内 6177-113	0.01	眼周囲への作用	17.2 (281)	8.13 (406)	23.2 (380)	6.00 (300)
	1	全身作用なし	825 (13524)	465 (23250)	883 (14475)	455 (22750)

1) 動物試験のトキシコキネティクス評価より引用

2) 0.03%ビマトプロストを 1 日 1 回両眼に点眼 (各 50 µL) 投与した日本での第 1 相試験データ

C_{max} = 0.061 ng/mL、AUC₀₋₄ = 0.02 ng·hr/mL

2.6.6.4 遺伝毒性試験

ビマトプロストは、in vitro での *Salmonella typhimurium*/*Escherichia coli* を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1 G95BN52.503003) 及びマウスリンフォーマ L5178Y/TK+/-細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (4.2.3.3.1 G95BN52.702005)、並びに in vivo でのマウス小核試験 (4.2.3.3.2 19471-0-455OECD) において遺伝毒性を認めなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

ビマトプロストをマウスに 0.3、1.0 及び 2.0 mg/kg/日 (4.2.3.4.1 ALG 053/984511)、ラットに 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/日 (4.2.3.4.1 ALG 058/984512) を 1 日 1 回、2 年間強制経口投与したところ、いずれの投与量でも腫瘍原性を示す証拠は認められなかった。さらに、サルに

ロストを1日1回又は1日2回点眼投与又は0.1%ビマトプロストを1日2回最長52週間点眼投与(4.2.3.2 [6177-110](#))したが、眼瞼を含む眼組織に腫瘍性変化又は組織形態学的変化は認められなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

LUMIGAN[®]の承認申請のために実施したビマトプロストの経口投与による生殖発生毒性試験として、重要なラット受胎能及び一般生殖能試験、マウス、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験並びにラットにおける出生後の行動及び機能評価を含む出生前及び出生後の発生に関する試験を行った(4.2.3.5.1 [1801-013](#)、4.2.3.5.2 [TX99020](#)、[TX99038](#)、[1801-018](#)、[1801-012P](#)、[1801-013P](#)；4.2.3.5.3 [TX99057](#))。

重要な生殖発生毒性試験(Sprague-Dawley ラット)として、経口投与時の受胎能及び一般生殖能に関する試験(4.2.3.5.1 [1801-013](#))、胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2 [1801-018](#)、[TX99038](#))並びに出生前及び出生後の発生に関する毒性試験(4.2.3.5.3 [TX99057](#))を実施した。受胎能及び一般生殖能試験では、最高0.6 mg/kg/日を投与したラットにおいて、雌雄ラットの生殖能、雌雄親動物の毒性、精子パラメータ、子宮着床パラメータ及び胚生存率に対する薬剤投与に関連する影響は認められなかった。

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、高用量投与群(0.6 mg/kg/日)で母体毒性(流産)が認められた。0.3 mg/kg/日を投与したラットでは母体への影響が認められず、胚・胎児発生又は子宮着床パラメータに対する毒性的な影響はいずれの投与群でも認められなかった。

ウサギ子宮でビマトプロストに対する感受性が認められたことから、胚・胎児発生に関する試験の本試験(4.2.3.5.2 [TX99038](#))をウサギでは実施せず、第二の動物種としてマウスで実施した。この試験では、中用量投与群及び高用量投与群(それぞれ0.3及び0.6 mg/kg/日)で母体毒性として妊娠後期(妊娠16～17日目)の流産及び早産がわずかな率で認められた。胚・胎児発生に対する影響はいずれの投与量(最高用量0.6 mg/kg/日)でも認められなかった。

ウサギでの予備試験(4.2.3.5.2 [1801-012P](#))では、すべての投与群(0.3、1.0、3.0及び10.0 mg/kg/日)において用量依存性の妊娠率低下が認められ、薬剤を投与したいずれの雌性ウサギでも生存胎児が得られなかったため、胚・胎児発生に関する試験にマウスを使用することとなった。ウサギ子宮はビマトプロストに感受性を有し、ラット及びマウスで同等の活性を得るのに必要な用量の約500分の1の薬物濃度でも強い収縮反応を示す。摘出したヒトの子宮筋層は、げっ歯類と同様にビマトプロストに反応しないことがわかった(4.2.1.1 [BIO-98-273](#))。ビマトプロストの代謝物AGN-191522はマウス、ラット及びウサギにおいてかなりのレベルで認められ、FP受容体を活性化することが認められた(4.2.1.1 [BIO-98-273](#))。この代謝物はマウス、ラット及びウサギの摘出子宮を収縮させたが、ウサギ子宮の感受性はげっ歯類の10倍高かった(4.2.1.1 [BIO-98-273](#))。摘出したヒト子宮筋層も代謝物AGN-191522に対してげっ歯類と同程度に反応することがわかったが、AGN-191522は点眼投与したヒトでは検出されなかった。これらの所見は、ビマトプロスト感受性受容体がげっ歯類又はヒトの子宮収縮に介在しないこと、及びヒトでのビマトプロストの生殖能に対する毒性を評価するにはウサギは適切な動物種ではないことを示唆している。

出生前及び出生後の発生に関する試験では、F0ラットに0.3 mg/kg/日を投与したところ、妊娠及び出生前の発生に影響が見られ、妊娠期間の短縮、後期吸収及び胎児死亡、出生後の死亡並びに出生児の低体重が認められた。0.6 mg/kg/日投与でも分娩動物数、出産率及び授乳児の数が減少した。0.1 mg/kg/日投与群では、F1出生児の出生後の発生及び交配能には影響が見られなかった。

表 2.6.6-4 生殖発生毒性試験における母動物（マウス／ラット）の NOAEL とヒトに点眼投与後における曝露量の比率

試験の種類 動物種 試験番号	NOAEL 用量(mg/kg/日)	血液中薬物濃度 ^a (曝露比: 毒性試験値／臨床試験値 ^b)			
		雄性		雌性	
		C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
受胎能及び着床までの初期胚発生 ラット 1801-013	0.6	3.39 (55)	NA	3.40 ^c (55)	3.23 ^c (161)
胚・胎児発生 マウス TX99038	0.1	-	-	0.774 (12)	0.109 (5.4)
胚・胎児発生 ラット 1801-018	0.3	-	-	0.898 (14)	3.04 ^d (152)
出生前及び出生後の発生に関する試験 ラット TX99057	0.1	-	-	0.262 ^d (4.2)	NC

NA = 不適用；NC = 算出不能；- 該当なし

a) 動物試験のトキシコキネティクス評価より引用

b) 0.03%ビマトプロストを1日1回両眼に点眼（各 50 µL）投与した日本での第1相試験データ

C_{max} = 0.061 ng/mL、AUC_{0-t} = 0.02 ng·hr/mL

c) 胚・胎児発生に関する試験からの引用データ（妊娠17日目；試験番号：1801-018）

d) 用量設定試験（試験番号：1801-013P）からの引用データ

以上より、げっ歯類の胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の生殖毒性試験で見られた妊娠後期の流産、早産及び妊娠期間の短縮は、ビマトプロスト及びその代謝物の薬理学的作用に関連している可能性がある（Horton and Poyser 1976 年、Crossley 1975 年、Sugimoto ら 1997 年、Stocco and Deis 1998 年、Deis 1971 年、Hurd ら 1991 年）。

F1 出生児の死亡及び胎児発生に対する影響は、ヒトに対するビマトプロスト 0.03%製剤（LUMIGAN[®]）の点眼投与時の曝露量をはるかに上回る曝露量でのみ発生した。ヒトへの点眼投与後の曝露量と生殖発生毒性試験の NOAEL における曝露量（AUC）の比率に基づいて算出すると、ヒトにおける安全域は5倍以上（5.4～161 倍）である（表 2.6.6-4）。ビマトプロストの曝露マージンが高いこと及び代謝様式には種特異的な差が認められたことから、げっ歯類及びウサギに対するこれらの作用は、ヒトで現れる可能性が低いことが示唆される。

2.6.6.7 局所刺激性試験

ビマトプロストに対する局所刺激性については、LUMIGAN®の承認申請のために、2.6.6.3に記載したウサギ、イヌ及びサルにおける多数の反復点眼投与毒性試験で評価した。反復点眼投与毒性試験において眼瞼などの眼組織について調べたが、皮膚組織に対するビマトプロストの有害作用は示されなかった。

ビマトプロストは280～700 nmの紫外線を吸収しないことから、光毒性及び光感作性のリスクは極めて低いと考えられた。そのため、ビマトプロストの光毒性及び光感作性を評価する試験は行っていない。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 抗原性試験

ビマトプロストの抗原性はラット及びモルモットでの受身皮膚アナフィラキシー試験(PCA)及びモルモットの全身性アナフィラキシー試験にて評価した(4.2.3.7.1 TX99054、TX99053)。ビマトプロストは皮膚又は全身の抗原性反応を惹起せず、いずれの動物種においても他に薬剤に起因した作用は見られなかった。

ビマトプロストは、モルモットに対して局所投与又は皮下投与のいずれでも皮膚感作性を示さなかった(4.2.3.7.2 TX99052)。

2.6.6.9 考察及び結論

既承認のLUMIGAN®の毒性試験結果を、上眼瞼辺縁部にビマトプロスト0.03%製剤を局所塗布した場合の全身及び局所毒性を適切に評価できると判断した。更に、局所及び全身毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験並びにがん原性試験の結果により、睫毛貧毛症の治療におけるビマトプロストの安全性及び承認申請の妥当性が示された。この記述は下記により裏付けられる。

- ウサギ及びイヌにおける眼毒性試験においては、基剤又は最高0.1%ビマトプロストの点眼後に見られる一過性の所見のみであった。
- サル反復点眼投与毒性試験において見られた虹彩色素増加並びに点眼及び静脈内投与後の可逆的な眼周囲への影響は、上眼瞼辺縁部にビマトプロストを局所塗布後に予想される薬物塗布量よりもはるかに高い用量で認められた。
- サルの眼瞼への曝露量を評価した投与量で、眼瞼及び関連する眼組織に薬剤投与に関連した組織形態学的変化は認められなかったことから、ビマトプロスト0.03%製剤を眼瞼に局所塗布後の局所的影響のリスクは低いと考えられる。
- マウス及びラットの経口投与毒性試験(4 mg/kg/日)、並びにラット及びサルの静脈内投与毒性試験(1 mg/kg/日)で、有意な全身性所見は認められなかった。これらの用量はヒトにLUMIGAN®を点眼した後の全身曝露量よりもかなり高い。これと比較して、睫毛貧毛症に対する申請時の用法用量では、眼瞼に塗布される薬剤量は、点眼液1滴のごく一部である。
- 生殖発生毒性試験では、ヒト点眼投与よりも明らかに高い用量で早期流産及び妊娠期間の短縮が認められた。
- ビマトプロストには遺伝毒性、染色体異常誘発性及び腫瘍原性はなく、ビマトプロストは抗原性反応あるいは皮膚感作性も惹起しない。
- ビマトプロストによる光毒性あるいは光感作性の可能性は極めて低いと考えられる。

2.6.6.10 図表

本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

Crossley NS. The synthesis and biological activity of potent, selective, luteolytic prostaglandins. Prostaglandins 1975;10:5-18.

Deis RP. Induction of lactogenesis and abortion by prostaglandin F2-alpha in pregnant rats. Nature. 1971;229:568.

Horton EW, Poyser NL. Uterine luteolytic hormone: a physiological role for prostaglandin F2alpha. Physiol Rev. 1976;56(4):595-651.

Hurd WW, Reimer RK, Goldfein A, Roberts JM. Prostaglandins modulate hormonal effects on rabbit myometrial alpha1-andrenergic responses. Endocrinology. 1991;129:1436-1442.

Stocco CO, Deis RP. Participation of intraluteal progesterone and prostaglandin F2 alpha in LH-induced luteolysis in pregnant rat. J Endocrinol 1998;156:253-259.

Sugimoto Y, Yamazaki A, Segi E, Tsuboi K, Aze Y, Nishimura T, et al. Failure of parturition in mice lacking the prostaglandin F receptor. Science 1997;277:681-683.

2.6.7 毒性試験概要表

目 次

2.6.7 毒性試験概要表	1
目 次	1
2.6.7.1 毒性試験：一覧表	2
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表	2
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧	2
2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧	2
2.6.7.5 単回投与毒性試験	2
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験	2
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験	2
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験	2
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験	2
2.6.7.10 がん原性試験	2
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験	2
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	2
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験	2
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	2
2.6.7.15 新生児を用いた試験	3
2.6.7.16 局所刺激性試験	3
2.6.7.17 その他の毒性試験	3

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

新規データなし

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

新規データなし

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

新規データなし

2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧

新規データなし

2.6.7.5 単回投与毒性試験

新規データなし

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

新規データなし

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

新規データなし

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

新規データなし

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

新規データなし

2.6.7.10 がん原性試験

新規データなし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

新規データなし

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

新規データなし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

新規データなし

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試

験

新規データなし

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

新規データなし

2.6.7.17 その他の毒性試験

新規データなし