ミケルナ配合点眼液

第２部（モジュール２）：CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

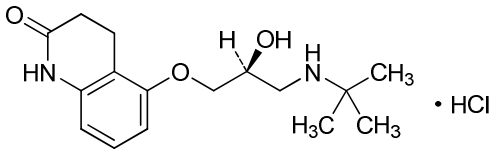
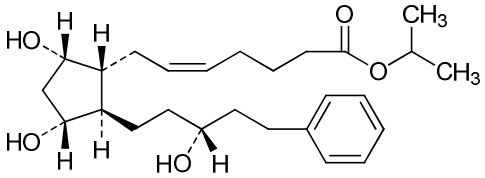
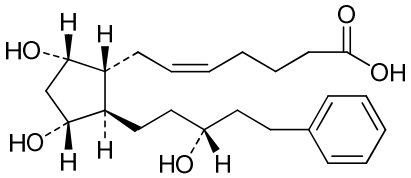
大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける薬理試験 5
2.4.2.1.1 カルテオロール塩酸塩 5
2.4.2.1.2 ラタノプロスト 5
2.4.2.2 副次的薬理試験 6
2.4.2.3 安全性薬理試験 6
2.4.2.3.1 カルテオロール塩酸塩 6
2.4.2.3.2 ラタノプロスト 6
2.4.3 薬物動態試験 7
2.4.3.1 カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト配合点眼液の薬物動態 7
2.4.3.2 カルテオロール塩酸塩の薬物動態 7
2.4.3.2.1 吸収 7
2.4.3.2.2 分布 7
2.4.3.2.3 代謝 8
2.4.3.2.4 排泄 8
2.4.3.3 ラタノプロストの薬物動態 9
2.4.3.3.1 吸収 9
2.4.3.3.2 分布 9
2.4.3.3.3 代謝 9
2.4.3.3.4 排泄 10
2.4.4 毒性試験 11
2.4.4.1 カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト配合点眼液の毒性試験 11
2.4.4.1.1 眼一次刺激性試験 11
2.4.4.1.2 眼累積刺激性試験 11
2.4.4.2 カルテオロール塩酸塩の毒性試験 11
2.4.4.3 ラタノプロストの毒性試験 12
2.4.5 総括及び結論 13
2.4.6 参考文献 14

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC_{Xh}	投与後 0 時間から X 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	シトクロム P450
LC-ESI-MS/MS	液体クロマトグラフィーエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析

名称（由来）	構造式
カルテオロール塩酸塩（JAN） Carteolol Hydrochloride（JAN） Carteolol（INN) OPC-1085	 及び鏡像異性体
ラタノプロスト（JAN） Latanoprost（JAN, INN）	
ラタノプロスト遊離酸 Latanoprost free acid PhXA85	

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

カルテオロール塩酸塩 2%/ラタノプロスト 0.005%配合点眼液（OPC-1085EL 点眼液，以下，本剤）は，緑内障及び高眼圧症治療を目的とした配合点眼液である。また，本剤は，カルテオロール塩酸塩持続性点眼液（ミケラン®LA 点眼液 1%及び 2%）と同じく，カルテオロール塩酸塩の眼圧下降作用を持続させることを目的として 1%のアルギン酸を含有している。

緑内障及び高眼圧症における薬剤による眼圧下降治療は，単剤から開始される。単剤での効果が不十分な場合，多剤併用療法が行われるが，近年，患者のアドヒアランス向上のために，配合点眼液の使用も考慮すべきとされている[1]。配合点眼液での眼圧下降治療は，点眼間隔を考慮する必要がなく，また，多剤併用療法よりも点眼回数が減少するため，利便性が高まり，アドヒアランスの向上が期待される。そのため，大塚製薬株式会社はカルテオロール塩酸塩及びラタノプロストを有効成分とし，アルギン酸を含有する本剤の開発を開始することとした。

日本において，大塚製薬株式会社は，カルテオロール塩酸塩を有効成分とする 1 日 2 回点眼製剤である「ミケラン®点眼液 1%及び 2%」の承認を 1984 年に取得し，1%アルギン酸を添加することでカルテオロール塩酸塩の眼圧下降作用を持続化させた 1 日 1 回点眼製剤である「ミケラン®LA 点眼液 1%及び 2%」の承認を 2007 年に取得した。ラタノプロストを有効成分とする「キサラタン®点眼液 0.005%」は，ファルマシア・アップジョン株式会社（現ファイザー株式会社）によって開発され，1999 年に承認取得された。

カルテオロール塩酸塩及びラタノプロストの各単剤の薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験は，それぞれ日本におけるミケラン®錠 5 mg（経口剤として 1980 年に承認取得），ミケラン®LA（経口剤として 1990 年に承認取得），ミケラン®点眼液 1%及び 2%又はミケラン®LA 点眼液 1%及び 2%，及びキサラタン®点眼液 0.005%の製造承認申請時に既に検討されている。

薬理試験：本剤に配合されているカルテオロール塩酸塩及びラタノプロストはともに，緑内障及び高眼圧症の治療において汎用されており，両薬剤を併用することで追加効果が得られることが臨床上報告されている[2,3,4]。また，配合化による安全性に大きな懸念はないと考えられた。したがって，本剤の効力を裏付ける試験，副次的薬理試験及び安全性薬理試験は実施しなかった。

薬物動態試験：本剤中のカルテオロール塩酸塩及びラタノプロストの薬物動態を評価するため，本剤，カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%及びラタノプロスト点眼液 0.005%をそれぞれ有色ウサギの両眼に単回点眼し，血漿中及び眼組織内におけるカルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の濃度推移を本剤と単剤とで比較検討する試験を実施した。なお，カルテオロール及びラタノプロストの代謝にはそれぞれ異なる酵素が関与していることから，代謝酵素を介する薬物間相互作用は生じることはなく，体内移行後のカルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の薬物動態は，カルテオロール塩酸塩又はラタノプロストを単独投与した時の試験成績より評価可能であると考えられた。したがって，本剤を用いた代謝，排泄試験は実施しなかった。

毒性試験：本剤に配合されているカルテオロール塩酸塩とラタノプロストの臨床での併用実績は多く，配合化による毒性学的な大きな懸念はないと考えられたが，本剤には各単剤には含まれない添加物としてホウ酸が使用されている。ただし，その含有量は点眼剤としての使用前例濃度

未満であることから，本剤の開発において特に毒性試験は必須とは考えられなかったが，本剤に眼刺激性がないことを動物で確認しておくことは臨床使用上有用と考え，有色ウサギを用いた本剤の 1 日頻回点眼による眼一次刺激性試験及び 1 日 2 回，2 週間反復点眼による眼累積刺激性試験を実施した。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける薬理試験

本剤の有効成分であるカルテオロール塩酸塩[5,6]及びラタノプロスト[a]について，各単剤の承認申請概要に基づき，作用機序及び眼圧下降作用に関する試験成績を総括した。

2.4.2.1.1　カルテオロール塩酸塩

2.4.2.1.1.1　眼圧を指標としたβ受容体遮断作用

白色ウサギに 0.00001%～0.1%カルテオロール塩酸塩点眼液又は 0.00001%～0.1%チモロールマレイン酸塩点眼液投与 10 分後にイソプロテレノールの 0.1%溶液を点眼し，眼圧を測定した。イソプロテレノールによる眼圧下降に対するカルテオロール塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩の 50%抑制濃度は，それぞれ 0.0006%及び 0.00015%であった。

2.4.2.1.1.2　眼圧下降作用

- 白色ウサギの正常眼眼圧に対する試験において，カルテオロール塩酸塩点眼液 0.25%，0.5%，1%及び 2%の点眼により，用量依存的な眼圧下降が認められ，2%の用量における最大眼圧下降は 2.6 mmHg であった。
- 白色ウサギの水負荷眼圧上昇試験において，カルテオロール塩酸塩点眼液 0.01%，0.1%，1%及び 2%の点眼により，眼圧上昇の有意な抑制が認められ，2%の用量で 45%の抑制率を示した。
- イヌにカルテオロール塩酸塩点眼液 1%，2%及び 4%を 1 回 0.1 mL，1 日 2 回，連続 8 週間点眼しても眼圧下降作用の減弱は認められなかった。
- 白色及び有色ウサギの水負荷眼圧上昇試験において，カルテオロール塩酸塩持続性点眼液とカルテオロール塩酸塩点眼液は，1%及び 2%のいずれの濃度においても，水負荷の 6 時間前点眼まではほぼ同等の眼圧上昇抑制作用を示したが，8 時間前点眼ではカルテオロール塩酸塩持続性点眼液が，カルテオロール塩酸塩点眼液を有意に上回る作用を示した。

2.4.2.1.2　ラタノプロスト

2.4.2.1.2.1　プロスタノイド受容体に対する作用

ラタノプロストの各プロスタノイド受容体（FP，EP_1，EP_2，EP_3，DP/IP，及び TP 受容体）に対する 50%効果濃度は，それぞれ 3.6×10^{-9}，6.9×10^{-6}，3.6×10^{-4}，1.7×10^{-5}，$>1.0\times10^{-2}$ 及び 1.1

[a] [redacted]点眼液（ラタノプロスト）申請資料概要，[redacted]株式会社

$\times 10^{-4}$ mol/L であった。このことから，ラタノプロストは FP 受容体に対して選択的に作用すると考えられた。

2.4.2.1.2.2　房水動態に対する作用

サルの房水動態に及ぼす影響について，constant pressure infusion 法及び ^{125}I，^{131}I 標識アルブミン灌流法を用いて検討したところ，ラタノプロストはぶどう膜強膜流出量を有意に増加させた。このことから，ラタノプロストはぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進させることで，眼圧を下降させると考えられた。

2.4.2.1.2.3　眼圧下降作用

- サルの単回点眼試験では，ラタノプロスト 3 μg/眼以上において，用量依存的で有意な眼圧下降作用が認められた。また，5 日間の反復点眼試験では，点眼期間中，眼圧下降作用が維持され，眼圧下降作用の減弱は認められなかった。
- サルのレーザー照射誘発高眼圧試験において，ラタノプロスト 2.5 μg/眼を 5 日間反復点眼した場合，点眼初日より有意な眼圧下降が認められ，イソプロピルウノプロストン 60 μg/眼を上回る眼圧下降作用を示した。
- ネコ及び白色ウサギの正常眼圧に対する試験，又は白色ウサギの水負荷眼圧上昇試験において，ラタノプロストは眼圧下降作用を示さなかった。

2.4.2.2　副次的薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.3　安全性薬理試験

本剤に配合されているカルテオロール塩酸塩[7]及びラタノプロスト[a]について，各単剤の承認申請概要に基づき，一般薬理（安全性薬理）試験の結果を総括した。

2.4.2.3.1　カルテオロール塩酸塩

マウス，ラット，モルモット，ウサギ，ネコ及びイヌを用いて，中枢神経系，呼吸及び循環器系，消化器系，自律神経系，平滑筋臓器，骨格筋，水及び電解質代謝などに及ぼす影響を検討した結果，臨床での点眼時に特に留意すべきと思われる薬理作用は認められなかった。

2.4.2.3.2　ラタノプロスト

マウス，ラット，モルモット，ウサギ及びサルを用いて，中枢神経系，呼吸及び循環器系，消化器系，自律神経系，平滑筋臓器，水及び電解質代謝，血液凝固系などに及ぼす影響を検討した結果，臨床での点眼時に特に留意すべきと思われる薬理作用は認められなかった。

[a] [redacted]点眼液（ラタノプロスト）申請資料概要，[redacted]株式会社

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト配合点眼液の薬物動態

本剤及びそれぞれの単剤（カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%及びラタノプロスト点眼液 0.005%）を雄の有色ウサギの両眼に 25 μL ずつ単回点眼し，血漿中及び眼組織（房水，虹彩・毛様体，角膜，結膜）内のカルテオロール及びラタノプロスト遊離酸濃度を液体クロマトグラフィーエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析（LC-ESI-MS/MS）法にて測定して，薬物動態を本剤と単剤とで比較した。なお，LC-ESI-MS/MS による測定法はバリデートされた方法を用いた。

本剤点眼後のカルテオロールの血漿中濃度推移は，単剤点眼後と同程度だった。また，房水及び虹彩・毛様体におけるカルテオロールの C_{max} 及び AUC_{6h} は，単剤より 1.7～2.2 倍高かったが，角膜及び結膜では同程度であり，大きな差異は認められなかった。

血漿中のラタノプロスト遊離酸は，本剤，単剤ともに点眼後 15 分に最高値を示した後急速に消失し，投与後 2 時間には定量下限未満（< 0.05 ng/mL）となった。両剤で，ラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度推移に明確な差は認められなかった。本剤点眼後の眼組織内のラタノプロスト遊離酸濃度は単剤点眼後と同程度であり，カルテオロール塩酸塩の効果持続化剤として含有している 1%アルギン酸によるラタノプロストの薬物動態への影響は認められなかった。

2.4.3.2　カルテオロール塩酸塩の薬物動態

本剤に配合されているカルテオロール塩酸塩について，単剤の承認申請概要[5,6,7,8]に基づき，薬物動態を総括した。

2.4.3.2.1　吸収

カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%の 25 μL を有色ウサギの両眼に 1 日 1 回，2 週間反復点眼した時の最終点眼後の血漿中カルテオロール濃度は，点眼後 0.25 時間に最高値を示し，その後減少した。AUC_{8h} はアルギン酸を含まない製剤 2%を 1 日 2 回, 2 週間反復点眼時の 0.9 倍であり，製剤の持続化により全身への移行が増加することはなかった。

2.4.3.2.2　分布

^{14}C-カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 1%を有色ウサギの片眼に 25 μL 単回点眼した時，放射能は速やかに眼組織に分布し，多くの眼組織において点眼後 0.17～0.5 時間に最高値を示した。一方，カルテオロールはメラニンに結合することが明らかになっており，メラニン含有組織（虹彩，毛様体及び脈絡膜）では点眼後 8 時間に最高値を示した。放射能は涙液が最も高く，次いで虹彩，毛様体，角膜，脈絡膜の順に高かった。

^{3}H-カルテオロールをラットに 0.66 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した時の放射能は，肝臓及び腎臓が最も高く，ついで肺，心臓，副腎，脾臓の順に高かった。一方，胸腺，脳では低く，脳の放射能は測定したすべての時点で血漿中よりも低かった。

^{3}H-カルテオロールを妊娠マウスに単回経口投与した時，投与後 0.5 時間で胎盤及び胎児への放射能の移行が認められたが，投与後 24 時間には放射能は消失した。

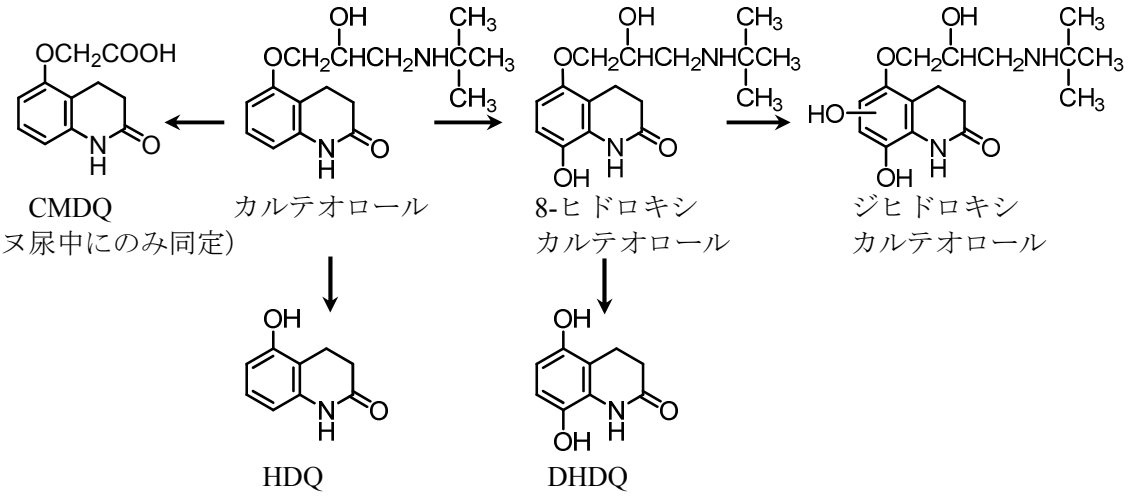
^{14}C-カルテオロール（最終濃度：10～200 μmol/L）の 2%牛血清アルブミン又はラット血清に対する蛋白結合率は 2%～5%であり，ヒト血漿に対する蛋白結合率は約 15%であった。

2.4.3.2.3　　代謝

カルテオロールの代謝経路を図 2.4.3-1 に示す。

ラット及びイヌにカルテオロール塩酸塩を経口投与した時の尿中代謝物として，8-ヒドロキシカルテオロール，ジヒドロキシカルテオロール，5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2（1*H*）-キノリノン及び 5,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2（1*H*）-キノリノンが同定され，イヌでは 5-カルボキシメトキシ-3,4-ジヒドロ-2（1*H*）-キノリノンも同定された。また，これらの代謝物のグルクロン酸抱合体の存在も確認された。

カルテオロールの代謝に関与する酵素は CYP2D6 であった[9]。



HDQ：5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2（1*H*）-キノリノン
DHDQ：5,8-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2（1*H*）-キノリノン
CMDQ：5-カルボキシメトキシ-3,4-ジヒドロ-2（1*H*）-キノリノン

＜ミケランの概要，大塚製薬株式会社，図IX-13 より作成＞

図 2.4.3-1　　カルテオロールの推定代謝経路

^{14}C-カルテオロール塩酸塩点眼液 2%を白色ウサギの片眼に 10 μL 単回点眼した時，点眼後 1 時間での点眼側の眼房水中放射能の 80%は未変化体であり，主要代謝物の 8-ヒドロキシカルテオロールとグルクロン酸抱合体はそれぞれ 5%及び 6%であった。血漿中ではグルクロン酸抱合体は 68%，未変化体は 22%，8-ヒドロキシカルテオロールは 4%であった。また，非点眼側の眼房水中放射能は点眼側の 1/200 と低く，未変化体は 41%，グルクロン酸抱合体は 46%，8-ヒドロキシカルテオロールは 8%であった。

2.4.3.2.4　　排泄

^{3}H-カルテオロールをラットに 0.82 mg/kg の投与量で単回静脈内投与した時の，投与後 24 時間の放射能の投与量に対する累積排泄率は，尿では 52%，糞では 33%であった。投与された放射能

は投与後 48 時間には尿中へ 54%，糞中へ 36%排泄された。

^{14}C-カルテオロールをラットに 3.3 mg/kg の投与量で単回経口投与した時の乳汁中の放射能は，投与後 3 時間で最高値に達した後，速やかに減少した。

2.4.3.3 ラタノプロストの薬物動態

本剤に配合されているラタノプロストについて，単剤の承認申請概要[a]に基づき，薬物動態を総括した。

2.4.3.3.1 吸収

ウサギに ^{3}H-ラタノプロスト 10 μg/眼を単回点眼した後の血漿中放射能濃度は，点眼後 0.083 時間に最高値に達し，その後二相性の消失を示した。ラタノプロスト（未変化体）は血漿中に検出されず，ラタノプロスト遊離酸（以下，PhXA85）が投与後 2 時間まで血漿中に検出され，速やかに消失した。

2.4.3.3.2 分布

ウサギに ^{3}H-ラタノプロスト 1.06 μg/眼を単回点眼後 0.25 時間において，前眼部（角膜，結膜及び前部強膜）に高濃度の放射能が分布した。PhXA85 は点眼後 6 時間においても眼組織内に認められた。眼組織中放射能は点眼後 24 時間以内にほぼ消失した。

サルに ^{3}H-ラタノプロスト 4.8 μg/眼を単回点眼後 0.5～24 時間の眼部では，角膜に最も高い放射能が認められた。^{3}H-ラタノプロストを点眼後の全身では，消化管，腎臓，肝臓及び膀胱に高い放射能が検出された。

ラットに ^{3}H-ラタノプロストを 200 μg/kg の投与量で単回静脈内投与後 0.5 時間において，放射能はすべての組織に分布し，消化管，肝臓及び腎臓に高濃度の放射能が認められた。投与後 24 時間には全組織で低濃度又は検出限界以下であった。

妊娠中期（12 日目）及び後期（18 日目）のラットに ^{3}H-ラタノプロストを 200 μg/kg の投与量で単回静脈内投与した時の放射能濃度は，妊娠中期で母獣血漿，子宮，胎盤，卵巣，胎児の順で高く，胎児－胎盤関門により放射能の移行は効果的に阻止されたが，妊娠後期のラットでは阻止能の低下が認められた。胎児へ移行した放射能は主として肝臓に分布した。

ラット，ウサギ，イヌ，サル血漿に ^{3}H-PhXA85 を 0.001～1 μg/mL の濃度で添加し，限外ろ過法で測定した蛋白結合率は 46%～86%であった。ヒト血漿では約 53%～87%であり，検討された動物及びヒトで種差は認められなかった。

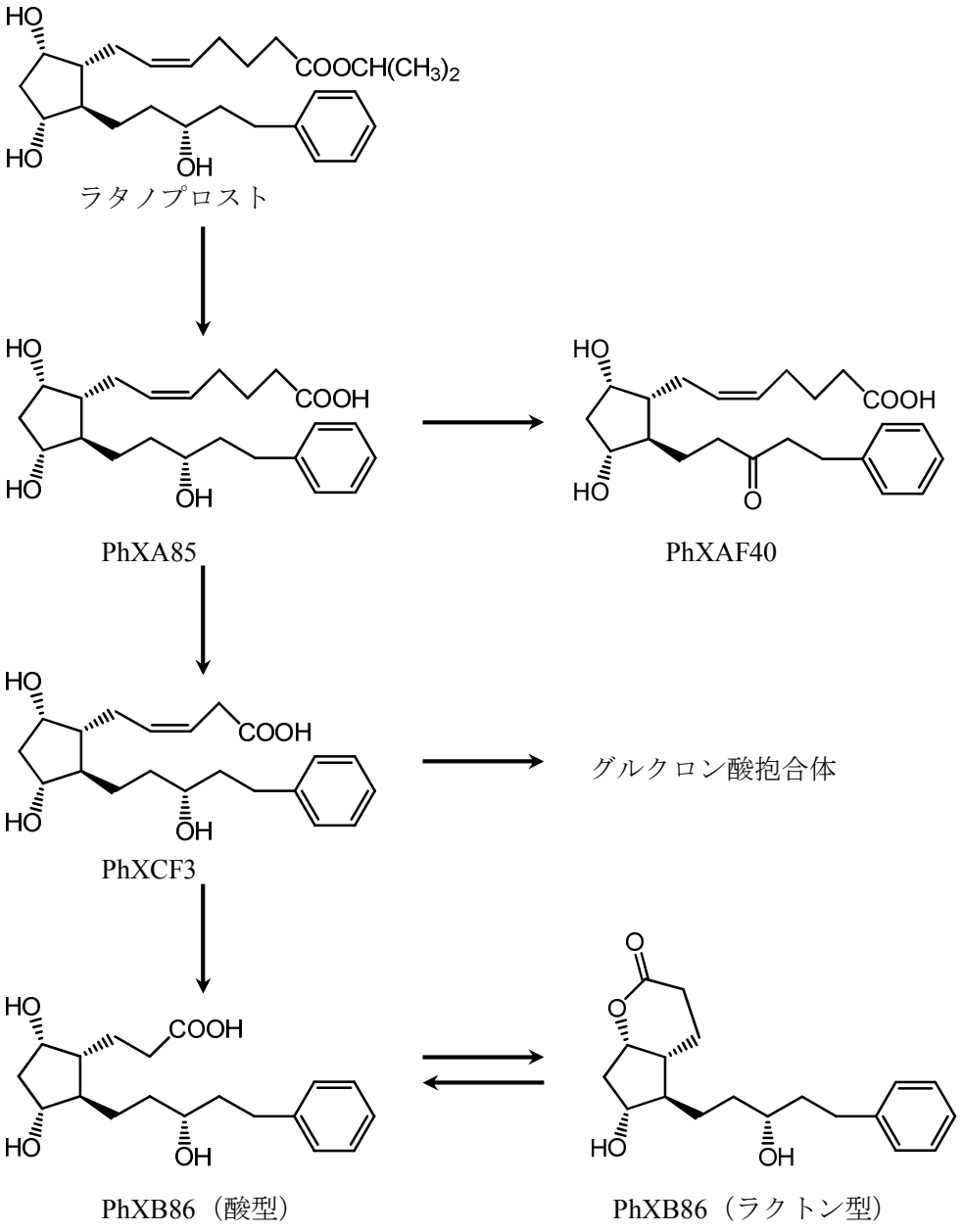
2.4.3.3.3 代謝

ラタノプロストの代謝経路を図 2.4.3-2 に示す。

^{3}H-ラタノプロストは in vitro においてブタ角膜上皮により完全に加水分解され，PhXA85 に代謝された。ラット及びウサギの肝ホモジネートとインキュベーションすることにより，PhXA85 から主要代謝物としてα鎖が更にβ酸化を受けた PhXCF3 及び PhXB86 が生成した。

[a] [redacted]点眼液（ラタノプロスト）申請資料概要，[redacted]株式会社

ウサギ及びサルに ^{3}H-ラタノプロストを単回点眼後の眼組織内放射能は主に PhXA85 に由来した。ウサギに ^{3}H-ラタノプロスト 10 μg/眼を単回点眼後 1 時間までの血漿中主代謝物は PhXA85 であった。



<[redacted]点眼液（ラタノプロスト）申請資料概要，[redacted]株式会社，[redacted]より作成>

図 2.4.3-2　　ラタノプロストの推定代謝経路

2.4.3.3.4　排泄

^{3}H-ラタノプロストをウサギ及びサルに点眼後，放射能は主に尿中に排泄された。

ラットに ^{3}H-ラタノプロストを 200 μg/kg の投与量で静脈内投与後，放射能の投与量に対する累積排泄率は，雌雄それぞれ尿では 65%及び 37%，糞では 21%及び 49%であった。

授乳中ラットに ^{3}H-ラタノプロストを 200 μg/kg の投与量で単回静脈内投与した後の乳汁中に放射能が認められた。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト配合点眼液の毒性試験

2.4.4.1.1　眼一次刺激性試験

生理食塩液，カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト配合点眼液の 0%/0%（基剤対照）及び 2%/0.005%製剤を雄の有色ウサギ各群 3 例の片眼に，4 回（2 時間間隔）点眼した際の眼刺激性を評価した。最終点眼 1，3，24，48 及び 72 時間後に前眼部肉眼観察及び細隙灯顕微鏡による観察，最終点眼 24 時間後にフルオレセイン染色による角膜障害性の観察を行ったところ，いずれの群の動物にも異常は認められなかった。

以上の結果から，カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト配合点眼液は有色ウサギに対して，急性の眼刺激性を示さないことが確認された。

2.4.4.1.2　眼累積刺激性試験

生理食塩液，カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト配合点眼液の 0%/0%（基剤対照）及び 2%/0.005%製剤を雄の有色ウサギ各群 5 例の片眼に，1 日 2 回（4 時間間隔），2 週間反復点眼した際の眼刺激性を評価した。投与 3，7 及び 14 日目の最終点眼 1 時間後に前眼部肉眼観察及び細隙灯顕微鏡による観察，投与 7 及び 14 日目の最終点眼 1 時間後にフルオレセイン染色による角膜障害性の観察，投与 14 日の最終点眼 1 時間後に眼底検査，投与 6 及び 13 日目の最終点眼 1 時間後に眼圧検査を実施した。更に，最終投与翌日に剖検及び病理組織学的検査を行い眼球及び眼球付属器への影響を検討した。その結果，いずれの群の動物にも異常は認められなかった。

以上の結果から，カルテオロール塩酸塩/ラタノプロスト配合点眼液は有色ウサギに対して，2 週間反復点眼しても眼刺激性を示さないことが確認された。

2.4.4.2　カルテオロール塩酸塩の毒性試験

本剤に配合されているカルテオロール塩酸塩について，単剤の承認申請概要 [5,6,7] に基づき，毒性試験の結果を総括した。

単回投与毒性

50%致死量は，マウス及びラットの静脈内投与で 54.5 mg/kg 以上，経口投与で 810 mg/kg 以上，白色ウサギの静脈内投与では 112 mg/kg 以上であった。

反復投与毒性

ラットに 10～900 mg/kg/日を 12 週間反復経口投与して検討したところ，無毒性量は 50～150 mg/kg/日であった。また,ラットに 15～375 mg/kg/日を 52 週間反復経口投与して検討したところ，無毒性量は 75 mg/kg/日であった。

遺伝毒性

微生物を用いた修復試験，復帰突然変異試験及び宿主経由試験において，遺伝毒性を疑わせる所見は認められなかった。

がん原性

マウス及びラットにそれぞれ 20～40 mg/kg/日を 104 週間混餌投与した結果，いずれの動物種においてもがん原性は認められなかった。

生殖発生毒性

妊娠前及び妊娠初期投与試験：マウスの妊娠前及び妊娠初期に経口投与して検討したところ，無毒性量は母獣・胎児において 15 mg/kg/日であった。

器官形成期投与試験：マウスの器官形成期に経口投与して検討したところ，無毒性量は母獣・胎児において 150 mg/kg/日であった。ラットの器官形成期に経口投与して検討したところ，無毒性量は母獣・胎児・新生児において 150 mg/kg/日であった。また，白色ウサギの器官形成期に経口投与して検討したところ，無毒性量は母獣・胎児において 30 mg/kg/日であった。

周産期及び授乳期投与試験：マウスの周産期及び授乳期に経口投与して検討したところ，無毒性量は母獣・新生児において 150 mg/kg/日であった。

局所刺激性

白色ウサギの片眼に持続性点眼液 1%及び 2%を 1 回 0.05 mL，1 日 4 回，28 日間反復点眼しても眼粘膜に対する刺激性及び局所麻酔作用は認められなかった。

有色ウサギの片眼に持続性点眼液 2%を 1 回 0.05 mL，1 日 4 回，26 週間反復点眼しても眼粘膜に対する刺激性を示さず，眼球及び眼球付属器に組織学的変化は認められなかった。

白色ウサギの片眼に点眼液 1%～4%を 1 回 0.1 mL，単回又は頻回（1 日 8 回，2 日間），点眼しても眼粘膜に対する刺激性は認められなかった。

白色ウサギの片眼に点眼液 0.2%～4%を 1 回 0.05 mL，1 日 3 回（3 時間間隔），13 週間反復点眼しても眼粘膜に対する刺激性は認められなかった。

イヌの両眼に点眼液 0.2%～4%を 1 回 0.05 mL，1 日 3 回（3 時間間隔），52 週間反復点眼しても眼粘膜に対する刺激性を示さず，眼球及び眼球付属器に組織学的変化は認められなかった。

その他の毒性

眼毒性試験：イヌに 3～150 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与しても眼に対する毒性は認められなかった。

抗原性試験：モルモットを用いた全身アナフィラキシー試験，各組織のアナフィラキシー試験及びモルモット，白色ウサギを用いた血清免疫学的試験において，抗原性は認められなかった。

2.4.4.3　ラタノプロストの毒性試験

本剤に配合されているラタノプロストについて，単剤の承認申請概要[a]に基づき，毒性試験の結果を総括した。

単回投与毒性

50%致死量又は概略の致死量は，マウス及びラットの静脈内投与で 2 mg/kg 以上，経口投与で 50 mg/kg 以上，イヌの静脈内投与では 680 μg/kg 以上であった。

[a] [redacted]点眼液（ラタノプロスト）申請資料概要，[redacted]株式会社

反復投与毒性

ラットに 5～250 μg/kg/日，イヌに 1～100 μg/kg/日をそれぞれ 13 週間反復静脈内投与して検討したところ，無毒性量は雌雄共にそれぞれラットでは 35 μg/kg/日，イヌでは 1 μg/kg/日であった。また，サルに 2～100 μg/眼/日，有色ウサギに 10～100 μg/眼/日をそれぞれ片眼に 1 日 2 回（6～8 時間間隔），52 週間反復点眼して検討したところ，無毒性量は全身に対してはサル及び有色ウサギともに 100 μg/眼/日であり，眼局所に対してはサルでは 2 μg/眼/日未満，有色ウサギでは 10 μg/眼/日であった。

遺伝毒性

復帰突然変異試験，マウスを用いた小核試験，哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラットを用いた不定期 DNA 合成試験において，遺伝毒性を疑わせる所見は認められなかった。哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験において高濃度で染色分体を中心とした構造異常を誘発したものの，復帰突然変異コロニー数を増加させなかった。

がん原性

マウスに 2～200 μg/kg/日を 88 週間（雄）又は 92 週間（雌），ラットに 2～200 μg/kg/日を 104 週間（雄）又は 97 週間（雌），それぞれ強制経口投与した結果，いずれの動物種においてもがん原性は認められなかった。

生殖発生毒性

妊娠前及び妊娠初期投与試験：ラットの妊娠前及び妊娠初期に静脈内投与して検討したところ，無毒性量は母獣・胎児において 250 μg/kg/日であった。

器官形成期投与試験：ラットの器官形成期に静脈内投与して検討したところ，無毒性量は母獣・胎児において 250 μg/kg/日であった。白色ウサギの器官形成期に静脈内投与して検討したところ，無毒性量は母獣・胎児において 1 μg/kg/日であった。

周産期及び授乳期投与試験：ラットの周産期及び授乳期に静脈内投与して検討したところ，無毒性量は母獣・新生児において 10 μg/kg/日であった。

局所刺激性

有色ウサギの片眼に 925 μg/mL 点眼液を 1 回 0.03 mL，1 日 2 回，4 週間反復点眼しても，眼局所に対する刺激性は認められなかった。

白色ウサギの皮膚に 35 及び 100 μg/mL 点眼液を 24 時間閉塞貼付したところ，無刺激物又は軽度の刺激物と判断されたが，病理組織学的変化は認められなかった。

その他の毒性

抗原性試験：モルモットを用いた全身性アナフィラキシー試験及び同種受動皮膚アナフィラキシー試験，加えてマウス及びラットを用いた異種受動皮膚アナフィラキシー試験において抗原性は認められなかった。また，モルモットを用いた 100 μg/mL 点眼液の皮膚感作性の検討において，皮膚過敏症反応の誘発は認められなかった。

2.4.5　総括及び結論

カルテオロール塩酸塩及びラタノプロストを有効成分とする各点眼剤は，日本において既に上市されており，両薬剤の薬理作用及び安全性は明らかにされている。また，両薬剤は，緑内障及び高眼圧症の治療において汎用されており，両薬剤を併用することで追加効果が得られることが

臨床上報告されている。更に，配合化による安全性に大きな懸念はないと考えられた。これらのことから，本剤の効力を裏付ける試験，副次的薬理試験及び安全性薬理試験は実施しなかった。

本剤の全身及び眼局所における薬物動態プロファイル及び眼局所に対する安全性を評価する目的で，薬物動態試験及び毒性試験を実施した。

本剤にはカルテオロール塩酸塩の効果持続化剤としてアルギン酸が含まれているが，ラタノプロストの薬物動態への影響は認められなかった。一方，本剤点眼後の血漿，角膜及び結膜内カルテオロール濃度は，単剤であるカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%を点眼した時と同程度であったが，房水及び虹彩・毛様体では，単剤より 1.7～2.2 倍高かった。しかしながら，有色ウサギを用いた単剤の 26 週間点眼累積刺激性試験（1 日 4 回点眼，50 μL/右眼/回）において異常は認められておらず，この試験での 1 日あたりの点眼容量は今回の薬物動態試験（単回点眼，各 25 μL/両眼）よりも多いため，その眼内曝露量も上回るものと推定された。したがって，本剤で認められたカルテオロールの眼内曝露量の 2 倍程度の変動に起因する毒性学的懸念はないと考えられた。

更に，毒性試験において，有色ウサギに本剤を 1 日 4 回（50 μL/右眼/回）点眼並びに 1 日 2 回（50 μL/右眼/回），2 週間反復点眼しても，いずれも眼刺激性は認められなかった。したがって，本剤の臨床使用にあたっての安全性は確保されていると考えられた。

以上の結果及び各単剤の非臨床試験成績から，本剤の有効性及び安全性は担保されると考えられ，緑内障及び高眼圧症の治療において有用であると期待された。

2.4.6　参考文献

1　阿部春樹，相原一，桑山泰明，酒井寛，白柏基宏，白土城照ほか．緑内障診療ガイドライン（第 3 版）．日眼会誌 2012；116：3-46.

2　井上賢治，塩川美菜子，若倉雅登，富田剛司．持続型カルテオロール点眼薬のラタノプロスト点眼薬への追加効果．眼臨紀 2010；3：14-7.

3　柴田真帆，杉山哲也，小嶌祥太，岡本兼児，高橋則善，植木麻理ほか．ラタノプロスト・β遮断持続性点眼液併用による原発開放隅角緑内障の視神経乳頭血流の変化．あたらしい眼科 2011；28：1017-21.

4　新垣淑邦，與那原理子，澤口昭一．2 種類の持続型β遮断薬のラタノプロストへの追加効果と副作用の比較．眼臨紀 2013；6：91-6.

5　ミケラン点眼液 1%及び 2%概要　［ニ．急性眼粘膜刺激性，亜急性眼粘膜刺激性，慢性眼毒性及び慢性眼粘膜刺激性に関する資料，ホ．効力を裏付ける資料，ヘ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料］，大塚製薬株式会社.

6　ミケラン LA 点眼液 1%及び 2%　医薬品製造承認申請書添付資料，大塚製薬株式会社．（1.13.1 参照）

7　ミケランの概要［Ⅳ．急性毒性に関する試験資料，Ⅴ．亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験資料，Ⅵ．胎仔試験その他特殊毒性に関する資料，Ⅶ．効力を裏づける試験資料，Ⅷ．一般薬理に関する試験資料，Ⅸ．吸収・分布・代謝および排泄に関する試験資料］大塚製薬株式会社.

8　ミケラン LA 概要［ヘ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料］，大塚製薬株式会社

[9] Kudo S, Uchida M, Odomi M. Metabolism of carteolol by cDNA-expressed human cytochrome P450. Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 479-85.