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）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

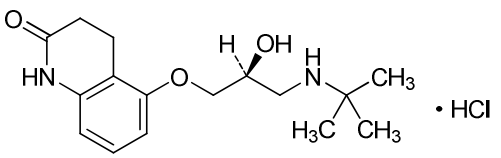
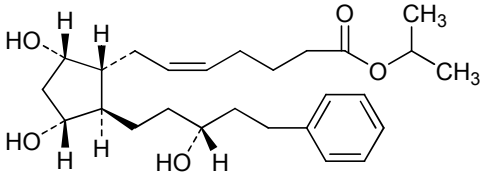
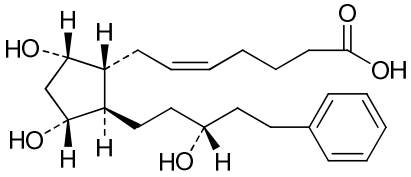
大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.2.1 血漿中カルテオロール 4
2.6.4.2.2 眼組織内カルテオロール 4
2.6.4.2.3 血漿中ラタノプロスト遊離酸 5
2.6.4.2.4 眼組織内ラタノプロスト遊離酸 5
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.3.1 カルテオロール 5
2.6.4.3.2 ラタノプロスト遊離酸 6
2.6.4.4 分布 7
2.6.4.4.1 カルテオロール 7
2.6.4.4.2 ラタノプロスト遊離酸 9
2.6.4.5 代謝 10
2.6.4.6 排泄 10
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 10
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 10
2.6.4.9 考察及び結論 10
2.6.4.10 図表 10

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC_t	投与後 0 時間から t 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ーエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析
$t_{1/2,z}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間

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	

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

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）点眼後の薬物動態を評価するため，本剤及びそれぞれの単剤［ミケラン®LA 点眼液 2%（大塚製薬株式会社）及び[redacted]点眼液 0.005%（[redacted]株式会社），いずれも市販品を使用］を有色ウサギ（Dutch 種）の両眼に単回点眼し，血漿中及び眼組織内濃度を測定した。なお，ラタノプロストは点眼後，活性本体であるラタノプロスト遊離酸に速やかに代謝されることから，ラタノプロストの体内動態はラタノプロスト遊離酸を測定して評価した。その結果，本剤を単回点眼した時のカルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の血中及び眼内動態は，単剤と比較して大きな差異は認められなかった。

カルテオロールとラタノプロストの代謝にはそれぞれ異なる酵素が関与することから，代謝酵素を介する薬物間相互作用は生じないと考えられ，また，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ことから，本剤を用いた新たな代謝，排泄試験は実施しなかった。

カルテオロール塩酸塩及びラタノプロストについてのその他の薬物動態情報は，2.4.3 項に記載した。

2.6.4.2　分析法

カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の濃度は，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）法により測定した。これらの測定法はいずれもバリデートされたものであり，各試料中濃度を測定するのに十分な定量下限であった。

2.6.4.2.1　血漿中カルテオロール

（概要表 2.6.5.2，添付資料番号 4.2.2.1-1）

ウサギ血漿中のカルテオロール濃度は，血漿 0.05 mL をメタノールで除タンパク後，遠心上清を LC-ESI-MS/MS 法にて測定した。本法における定量範囲は 0.5～100 ng/mL であった。

2.6.4.2.2　眼組織内カルテオロール

（概要表 2.6.5.2，添付資料番号 4.2.2.1-2）

ウサギ房水，虹彩・毛様体，角膜及び結膜内のカルテオロール濃度は，メタノール–生理食塩水–ギ酸（50:50:1，v/v/v）で 5 倍希釈した房水溶液又は 20 倍希釈した虹彩・毛様体，角膜，結膜ホモジネート 0.05 mL をアセトニトリルで除タンパク後，LC-ESI-MS/MS 法にて測定した。本法における定量範囲は 2～500 ng/mL（房水で 10～2500 ng/mL，房水以外の組織で 40～10000 ng/g に相当）であった。

2.6.4.2.3　　血漿中ラタノプロスト遊離酸

（概要表 2.6.5.2，添付資料番号 4.2.2.1-3）

ウサギ血漿中のラタノプロスト遊離酸濃度は，血漿 0.2 mL を固相抽出にて精製後，LC-ESI-MS/MS 法にて測定した。本法における定量範囲は 0.05～10 ng/mL であった。

2.6.4.2.4　　眼組織内ラタノプロスト遊離酸

（概要表 2.6.5.2，添付資料番号 4.2.2.1-4）

ウサギ房水，虹彩・毛様体，角膜及び結膜内のラタノプロスト遊離酸濃度は，メタノール−生理食塩水−ギ酸（50:50:1，v/v/v）で 5 倍希釈した房水溶液又は 20 倍希釈した虹彩・毛様体，角膜，結膜ホモジネート 0.05 mL をアセトニトリルで除タンパク後，LC-ESI-MS/MS 法にて測定した。本法における定量範囲は 0.2～40 ng/mL（房水で 1～200 ng/mL，房水以外の組織で 4～800 ng/g に相当）であった。

2.6.4.3　　吸収

（概要表 2.6.5.3，添付資料番号 4.2.2.2-1）

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%を雄の有色ウサギ（Dutch 種）各群 3 例の両眼に 25 µL ずつ単回点眼し，点眼後 0.25，0.5，1，2，4，6 時間に採取した血漿中のカルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の濃度を測定して，薬物動態パラメータを比較した。

2.6.4.3.1　　カルテオロール

本剤を単回点眼した時の血漿中のカルテオロールは，点眼後 0.25 又は 0.5 時間に C_{max} 27.50 ng/mL に達し，その後 1.3 時間の $t_{1/2,z}$ で減少した。AUC_t は 36.83 ng·h/mL であった。本剤の薬物動態パラメータは単剤の 0.7 倍であり，濃度推移は単剤と同程度であった（図 2.6.4.3.1-1 及び表 2.6.4.3.1-1）。

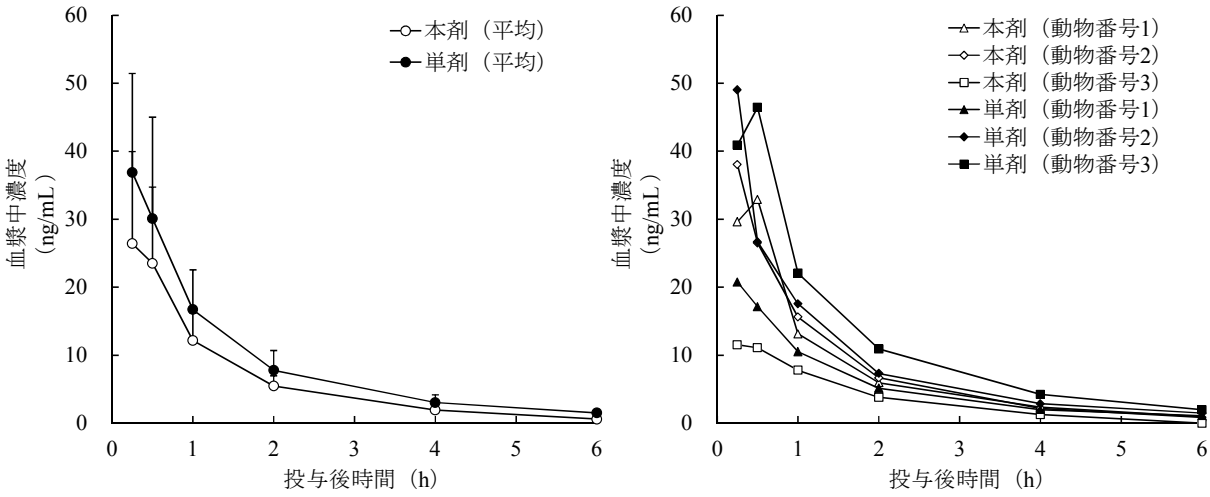


図 2.6.4.3.1-1　　有色ウサギに各点眼液を単回両眼点眼後の血漿中カルテオロールの濃度推移

（左）平均値 ＋ 標準偏差（n＝3），（右）個体別値
本剤：OPC-1085EL 点眼液，単剤：カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%
＜資料番号 4.2.2.2-1，Figure 1 より作成＞

表 2.6.4.3.1-1　　カルテオロールの血漿中薬物動態パラメータ

点眼液	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_t (ng·h/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)
OPC-1085EL 点眼液	27.50 ± 14.06 (0.7)	0.33 ± 0.14 [0.25 − 0.5]	36.83 ± 14.73 (0.7)	1.3 ± 0.2
カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%	38.74 ± 15.63	0.33 ± 0.14 [0.25 − 0.5]	52.33 ± 19.38	1.7 ± 0.1

平均値 ± 標準偏差（n＝3），(　) はカルテオロール塩酸塩持続性点眼液に対する本剤のパラメータ比を示した。
[a] t_{max} の[最小値 − 最大値]
＜資料番号 4.2.2.2-1，Table 2 より作成＞

2.6.4.3.2　　ラタノプロスト遊離酸

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 0.25 時間に C_{max}（本剤：0.2398 ng/mL，単剤：0.4152 ng/mL）に達した後急速に消失し，投与後 2 時間には全個体で定量下限未満（< 0.05 ng/mL）となった。本剤の薬物動態パラメータは単剤の 0.4～0.6 倍であり，濃度推移に明確な差は認められなかった（図 2.6.4.3.2-1 及び表 2.6.4.3.2-1）。

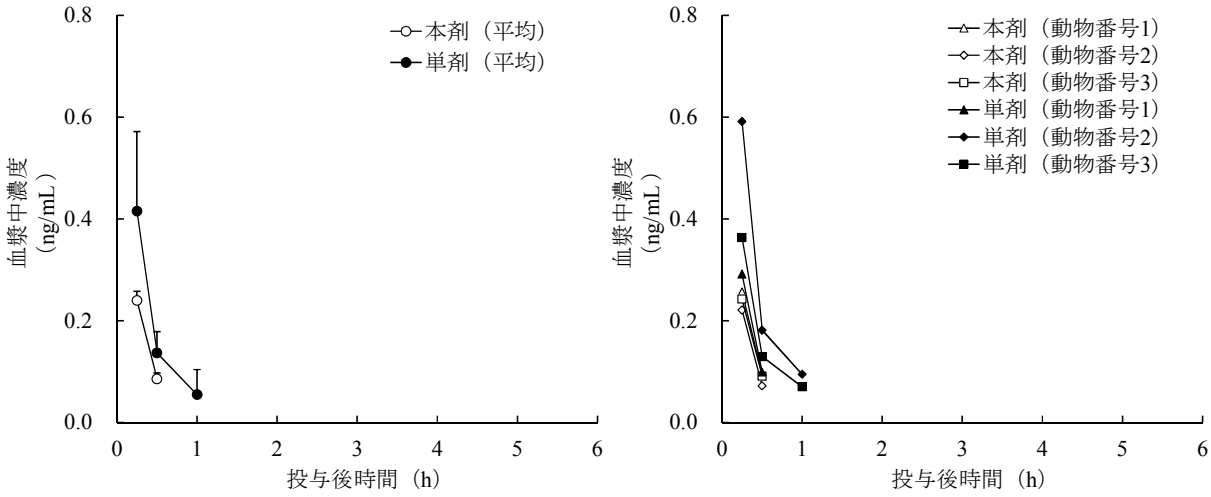


図 2.6.4.3.2-1　　有色ウサギに各点眼液を単回両眼点眼後の血漿中ラタノプロスト遊離酸の濃度推移

（左）平均値 + 標準偏差（n = 3），（右）個体別値
本剤：OPC-1085EL 点眼液，単剤：ラタノプロスト点眼液 0.005%
＜資料番号 4.2.2.2-1，Figure 3 より作成＞

表 2.6.4.3.2-1　　ラタノプロスト遊離酸の血漿中薬物動態パラメータ

点眼液	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)
OPC-1085EL 点眼液	0.2398 ± 0.0180 (0.6)	0.25 ± 0.00	0.0707 ± 0.0060 (0.4)	NC
ラタノプロスト点眼液 0.005%	0.4152 ± 0.1565	0.25 ± 0.00	0.1605 ± 0.0772	NC

平均値 ± 標準偏差（n = 3），NC = Not calculated，（　）はラタノプロスト点眼液に対する本剤のパラメータ比を示した。
＜資料番号 4.2.2.2-1，Table 6 より作成＞

2.6.4.4　　分布

（概要表 2.6.5.5，添付資料番号 4.2.2.2-1）

OPC-1085EL 点眼液, 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（Dutch 種）各群 11 例の両眼に 25 μL ずつ単回点眼し，点眼後 0.5，1，2，4，6 時間に採取した眼組織（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の濃度を測定して，薬物動態パラメータを比較した。

2.6.4.4.1　　カルテオロール

房水及び虹彩・毛様体内のカルテオロールの薬物動態パラメータは，本剤が単剤より 1.7～2.2 倍高かったが，角膜及び結膜では 0.6～1.3 倍と同程度であり，大きな差異は認められなかった（図 2.6.4.4.1-1 及び表 2.6.4.4.1-1）。

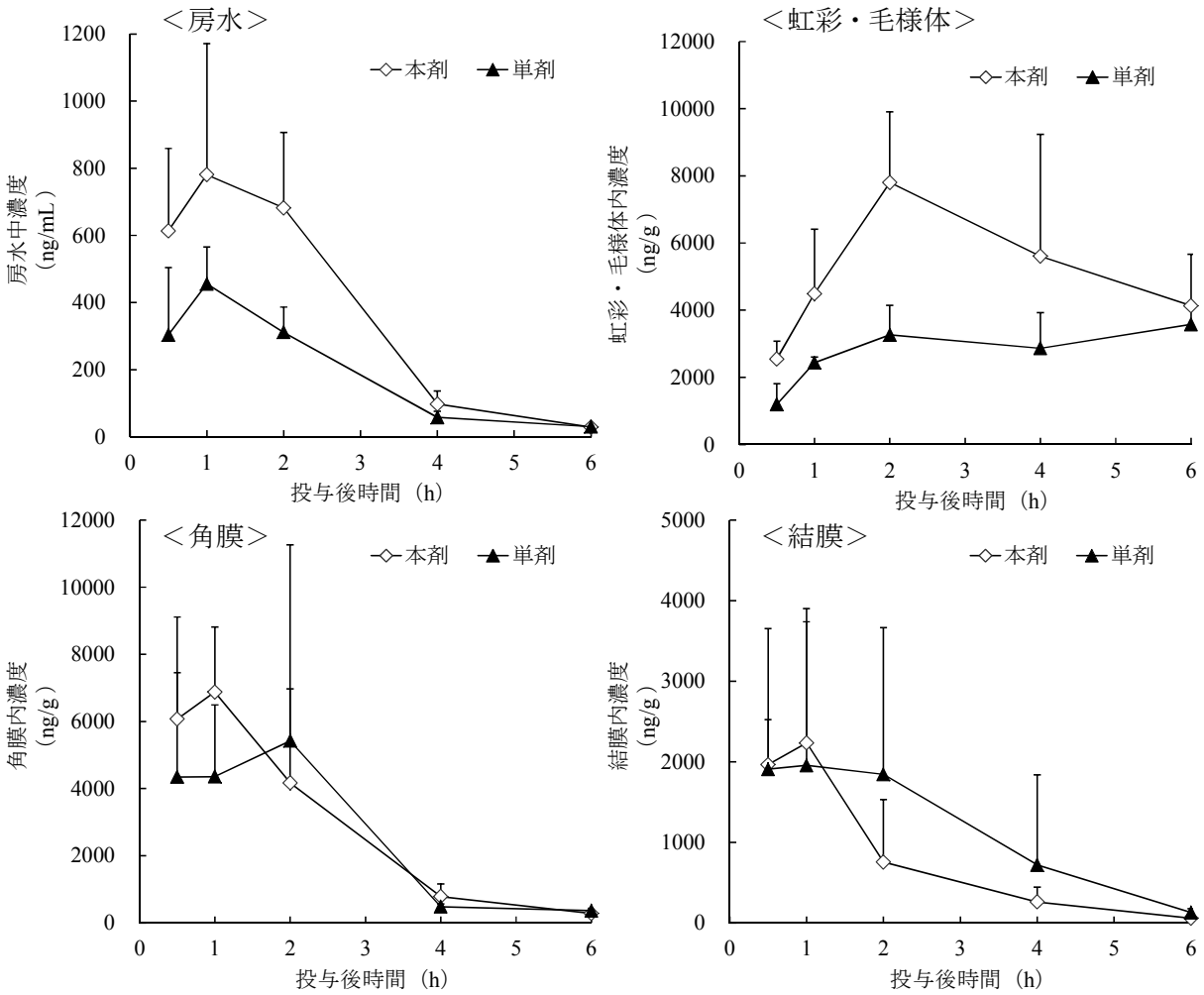


図 2.6.4.4.1-1　有色ウサギに各点眼液を単回両眼点眼後の眼組織内カルテオロールの濃度推移

平均値 + 標準偏差［両眼採取，各時点試料数 n = 4（動物数 n = 2），6 時間値のみ n = 6（動物数 n = 3）］
本剤：OPC-1085EL 点眼液，単剤：カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%
＜資料番号 4.2.2.2-1，Figure 2-1，2-2，2-3，2-4 より作成＞

表 2.6.4.4.1-1　カルテオロールの眼組織内薬物動態パラメータ

点眼液	組織	C_{max} (ng/mL or g)	t_{max} (h)	AUC_t (ng·h/mL or g)	$t_{1/2,z}$ (h)
OPC-1085EL 点眼液	房水	780.8 (1.7)	1.00	2139 (1.9)	0.9
	虹彩・毛様体	7801 (2.2)	2.00	31690 (1.9)	NC
	角膜	6876 (1.3)	1.00	16300 (1.1)	1.0
	結膜	2233 (1.1)	1.00	4372 (0.6)	1.1
カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%	房水	455.6	1.00	1107	1.2
	虹彩・毛様体	3576	6.00	16620	NC
	角膜	5425	2.00	14920	NC
	結膜	1954	1.00	6755	1.0

平均値［両眼採取，試料数 n = 4（動物数 n = 2），6 時間値のみ n = 6（動物数 n = 3）］，NC = Not calculated,
(　) はカルテオロール塩酸塩持続性点眼液に対する本剤のパラメータ比を示した。
＜資料番号 4.2.2.2-1，Table 4 より作成＞

2.6.4.4.2　　ラタノプロスト遊離酸

眼組織内のラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータは，本剤と単剤で同程度だった（図 2.6.4.4.2-1 及び表 2.6.4.4.2-1）。

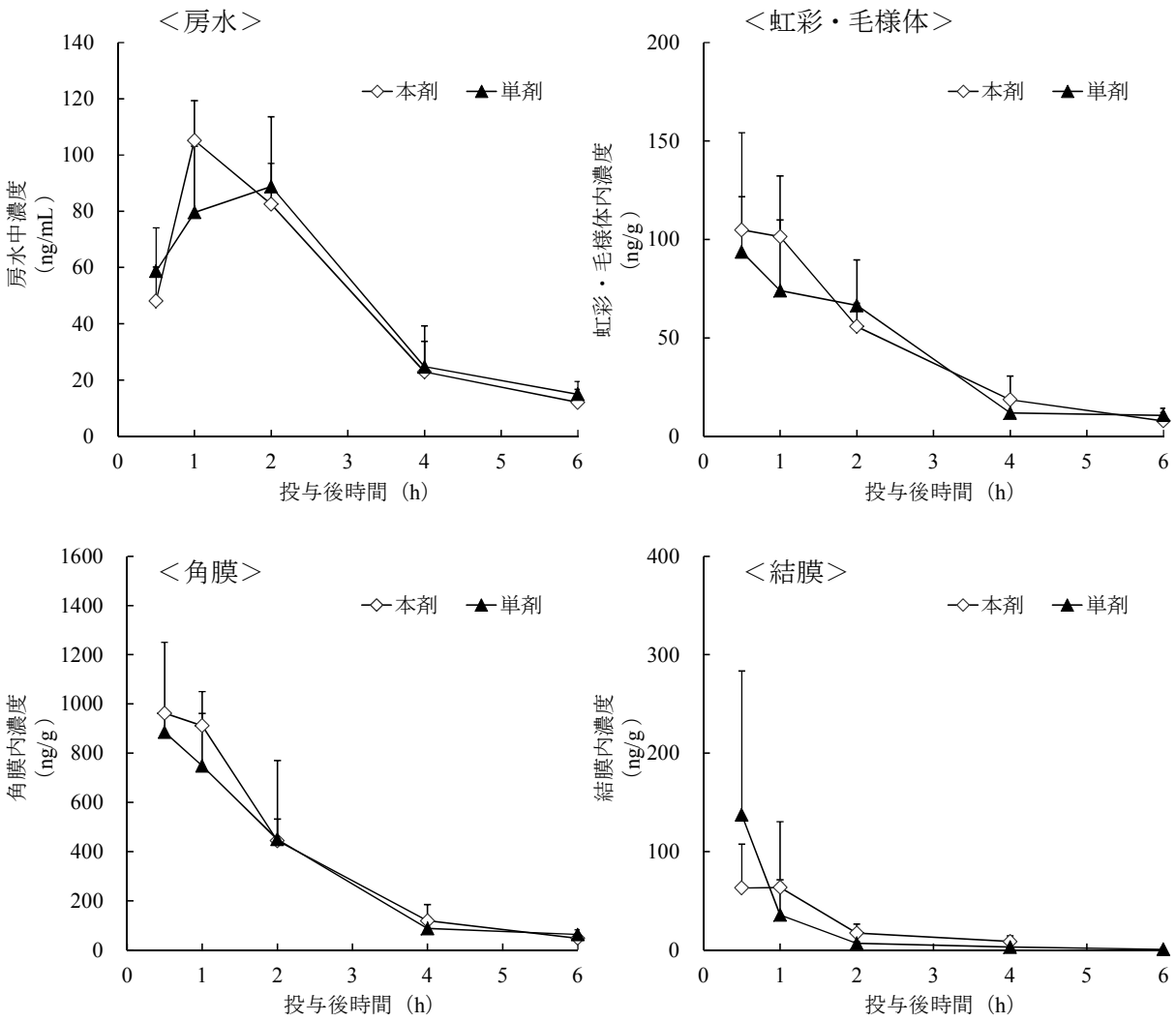


図 2.6.4.4.2-1　　有色ウサギに各点眼液を単回両眼点眼後の眼組織内ラタノプロスト遊離酸の濃度推移

平均値 ＋ 標準偏差［両眼採取，各時点試料数 n＝4（動物数 n＝2），6 時間値のみ n＝6（動物数 n＝3）］
本剤：OPC-1085EL 点眼液，単剤：ラタノプロスト点眼液 0.005%
＜資料番号 4.2.2.2-1，Figure 4-1，4-2，4-3，4-4 より作成＞

表 2.6.4.4.2-1　　ラタノプロスト遊離酸の眼組織内薬物動態パラメータ

点眼液	組織	C_{max} (ng/mL or g)	t_{max} (h)	AUC_t (ng·h/mL or g)	$t_{1/2,z}$ (h)
OPC-1085EL 点眼液	房水	105.2 (1.2)	1.00	284.5 (1.0)	1.4
	虹彩・毛様体	104.8 (1.1)	0.50	257.0 (1.1)	1.3
	角膜	962.4 (1.1)	0.50	2116 (1.1)	1.2
	結膜	63.55 (0.5)	1.00	113.4 (1.0)	NC
ラタノプロスト点眼液 0.005%	房水	88.82	2.00	286.6	NC
	虹彩・毛様体	93.67	0.50	236.3	1.6
	角膜	885.3	0.50	1916	1.3
	結膜	137.4	0.50	112.0	1.2

平均値［両眼採取，試料数 n = 4（動物数 n = 2），6 時間値のみ n = 6（動物数 n = 3）］，NC = Not calculated,
( ) はラタノプロスト点眼液に対する本剤のパラメータ比を示した。
＜資料番号 4.2.2.2-1，Table 8 より作成＞

2.6.4.5　代謝

2.6.4.6　排泄

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

以上，該当資料なし。

2.6.4.9　考察及び結論

本剤を用いて実施した非臨床薬物動態試験において，ラタノプロスト遊離酸の血漿中薬物動態パラメータは単剤と明確な差は認められず，眼組織内の薬物動態パラメータは本剤と単剤で同程度であった。カルテオロール塩酸塩の効果持続化剤として本剤中に含有している 1%アルギン酸は，ラタノプロストの薬物動態に影響しなかった。

一方，房水及び虹彩・毛様体中のカルテオロールの薬物動態パラメータは，本剤が単剤より 1.7～2.2 倍高かったが，血漿，角膜及び結膜では同程度であり，単剤と比較して大きな差異は認められなかった。

カルテオロールは CYP2D6 で代謝される一方，ラタノプロストは角膜上皮に存在するエステラーゼでラタノプロスト遊離酸に変換され，更にβ酸化を受けることから，カルテオロールとラタノプロストの間に代謝酵素を介する薬物相互作用は生じないと考えられた。

2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

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）

2.6.5 薬物動態試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 4

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 6

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 7

2.6.5.5 薬物動態試験：分布 8

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 10

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 10

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 10

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo 10

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro 10

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 10

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 10

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 10

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 10

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 10

2.6.5.16 薬物動態試験：その他 10

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

2.6.5.1.1　薬物動態試験　一覧表　被験物質：カルテオロール塩酸塩，ラタノプロスト

試験の表題あるいは内容	動物種	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
吸収，分布					
単回点眼後の血漿中及び眼組織内濃度	有色ウサギ	単回点眼	大塚製薬（株）	030031	4.2.2.2-1

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1　分析方法及びバリデーション試験（1）　被験物質：カルテオロール塩酸塩

報告書番号：029750，029930，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.1-1，4.2.2.1-2

動物種	ウサギ				
試料	血漿	房水[a]	結膜[b]	虹彩・毛様体[b]	角膜[b]
試料量	0.05 mL	0.05 mL			
定量対象物質	カルテオロール	カルテオロール			
前処理方法	除タンパク法	除タンパク法			
定量法	LC-ESI-MS/MS	LC-ESI-MS/MS			
定量範囲	0.5～100 ng/mL	2～500 ng/mL[c]			
回帰モデル（重み）	直線回帰（$1/X^2$）	直線回帰（$1/X^2$）			
同時再現性（精度）	≤ 5.3%	≤ 3.2%	≤ 2.3%	≤ 4.5%	≤ 2.7%
（真度）	100.1～109.1%	94.1～114.0%	100.9～113.9%	95.0～103.4%	94.5～105.7%
日差再現性（精度）	≤ 4.8%	≤ 8.8%	NA	NA	≤ 3.8%
（真度）	102.2～105.2%	102.5～104.4%	NA	NA	98.2～101.7%
分析中安定性（10°C）	48 時間	48 時間（結膜：50 時間）			
短期保存安定性（10°C 以下）	4 時間	4 時間			
凍結融解安定性	5 回（−15°C 以下）	5 回（−60°C 以下）			
長期保存安定性（−60°C 以下）	28 日間	30 日間（虹彩・毛様体：29 日間）			
報告書番号	029750	029930			
資料番号	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2			

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，NA：実施せず

[a] メタノール–生理食塩水–ギ酸（50:50:1，v/v/v）で 5 倍希釈された溶液（表中の定量範囲は溶液中濃度）

[b] メタノール–生理食塩水–ギ酸（50:50:1，v/v/v）で 20 倍希釈されたホモジネート（表中の定量範囲はホモジネート中濃度）

[c] 検量線は溶媒（メタノール–生理食塩水–ギ酸（50:50:1，v/v/v））で調製，房水中濃度として 10～2500 ng/mL，房水以外の組織内濃度として 40～10000 ng/g に相当

2.6.5.2.2　　分析方法及びバリデーション試験（2）　　被験物質：ラタノプロスト

報告書番号：029806，029958，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.1-3，4.2.2.1-4

動物種	ウサギ				
試料	血漿	房水[a]	結膜[b]	虹彩・毛様体[b]	角膜[b]
試料量	0.2 mL	0.05 mL			
定量対象物質	ラタノプロスト遊離酸	ラタノプロスト遊離酸			
前処理方法	固相抽出法	除タンパク法			
定量法	LC-ESI-MS/MS	LC-ESI-MS/MS			
定量範囲	0.05～10 ng/mL	0.2～40 ng/mL[c]			
回帰モデル（重み）	直線回帰（$1/X^2$）	直線回帰（$1/X^2$）			
同時再現性（精度）	≤ 6.6%	≤ 6.7%	≤ 5.4%	≤ 3.0%	≤ 10.3%
（真度）	95.3～104.5%	98.5～106.6%	94.6～106.4%	94.1～102.7%	96.8～107.4%
日差再現性（精度）	≤ 5.6%	≤ 5.7%	NA	NA	≤ 7.2%
（真度）	98.2～103.0%	99.7～104.2%	NA	NA	99.1～104.3%
分析中安定性（10°C）	48 時間	48 時間			
短期保存安定性（10°C 以下）	4 時間	4 時間			
凍結融解安定性（−60°C 以下）	5 回	3 回			
長期保存安定性（−60°C 以下）	31 日間	29 日間			
報告書番号	029806	029958			
資料番号	4.2.2.1-3	4.2.2.1-4			

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，NA：実施せず

[a] メタノール−生理食塩水−ギ酸（50:50:1，v/v/v）で 5 倍希釈された溶液（表中の定量範囲は溶液中濃度）

[b] メタノール−生理食塩水−ギ酸（50:50:1，v/v/v）で 20 倍希釈されたホモジネート（表中の定量範囲はホモジネート中濃度）

[c] 検量線は溶媒（メタノール−生理食塩水−ギ酸（50:50:1，v/v/v））で調製，房水中濃度として 1～200 ng/mL，房水以外の組織内濃度として 4～800 ng/g に相当

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1　薬物動態試験：吸収：単回投与　被験物質：カルテオロール塩酸塩，ラタノプロスト

報告書番号：030031，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-1

動物種／系統	有色ウサギ／Dutch			
性／数	雄／3		雄／3	雄／3
給餌	非絶食		非絶食	非絶食
溶媒／投与形態	OPC-1085EL 点眼液		カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%[a]	ラタノプロスト点眼液 0.005%[b]
投与方法	25 μL／眼，両眼		25 μL／眼，両眼	25 μL／眼，両眼
投与量（mg/body）	カルテオロール塩酸塩：1，ラタノプロスト：0.0025		1	0.0025
試料	血漿		血漿	血漿
定量法	LC-ESI-MS/MS		LC-ESI-MS/MS	LC-ESI-MS/MS
定量対象物質	カルテオロール	ラタノプロスト遊離酸	カルテオロール	ラタノプロスト遊離酸
PK パラメータ				
C_{max}（ng/mL）	27.50 ± 14.06	0.2398 ± 0.0180	38.74 ± 15.63	0.4152 ± 0.1565
t_{max}（h）	0.33 ± 0.14	0.25 ± 0.00	0.33 ± 0.14	0.25 ± 0.00
AUC_t（ng·h/mL）	36.83 ± 14.73	0.0707 ± 0.0060	52.33 ± 19.38	0.1605 ± 0.0772
$t_{1/2,z}$（h）	1.3± 0.2	NC	1.7± 0.1	NC
報告書番号	030031			
資料番号	4.2.2.2-1			

平均値 ± 標準偏差（n = 3），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，NC：Not calculated

[a] ミケラン®LA 点眼液 2%（市販品，大塚製薬株式会社）

[b] [redacted] 点眼液 0.005%（市販品，[redacted] 株式会社）

2.6.5.4　　薬物動態試験：吸収：反復投与

該当資料なし。

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1　薬物動態試験：分布（1）　被験物質：カルテオロール塩酸塩

報告書番号：030031，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-1

動物種／系統	有色ウサギ／Dutch							
性／数	雄／11[a]				雄／11[a]			
給餌	非絶食				非絶食			
溶媒／投与形態	OPC-1085EL 点眼液				カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%[b]			
投与方法，回数	25 μL／眼，両眼，単回				25 μL／眼，両眼，単回			
投与量（mg/body）	1				1			
試料	房水	虹彩・毛様体	角膜	結膜	房水	虹彩・毛様体	角膜	結膜
定量法	LC-ESI-MS/MS				LC-ESI-MS/MS			
定量対象物質	カルテオロール				カルテオロール			
PK パラメータ								
C_{max}（ng/mL or g）	780.8	7801	6876	2233	455.6	3576	5425	1954
t_{max}（h）	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00	6.00	2.00	1.00
AUC_t（ng·h/mL or g）	2139	31690	16300	4372	1107	16620	14920	6755
$t_{1/2,z}$（h）	0.9	NC	1.0	1.1	1.2	NC	NC	1.0
報告書番号	030031							
資料番号	4.2.2.2-1							

平均値［両眼採取，試料数 n = 4（動物数 n = 2），6 時間値のみ n = 6（動物数 n = 3）］，

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，NC：Not calculated

[a] 両眼組織を投与後 0.5，1，2，4 時間（各 2 匹）及び 6 時間（3 匹）に採取した。

[b] ミケラン®LA 点眼液 2%（市販品，大塚製薬株式会社）

2.6.5.5.2　　薬物動態試験：分布（2）　　被験物質：ラタノプロスト

報告書番号：030031，CTD における記載箇所：資料番号 4.2.2.2-1

動物種／系統	有色ウサギ／Dutch							
性／数	雄／11[a]				雄／11[a]			
給餌	非絶食				非絶食			
溶媒／投与形態	OPC-1085EL 点眼液				ラタノプロスト点眼液 0.005%[b]			
投与方法，回数	25 μL／眼，両眼，単回				25 μL／眼，両眼，単回			
投与量（mg/body）	0.0025				0.0025			
試料	房水	虹彩・毛様体	角膜	結膜	房水	虹彩・毛様体	角膜	結膜
定量法	LC-ESI-MS/MS				LC-ESI-MS/MS			
定量対象物質	ラタノプロスト遊離酸				ラタノプロスト遊離酸			
PK パラメータ								
C_{max}（ng/mL or g）	105.2	104.8	962.4	63.55	88.22	93.67	885.3	137.4
t_{max}（h）	1.00	0.50	0.50	1.00	2.00	0.50	0.50	0.50
AUC_t（ng·h/mL or g）	284.5	257.0	2116	113.4	286.6	236.3	1916	112.0
$t_{1/2,z}$（h）	1.4	1.3	1.2	NC	NC	1.6	1.3	1.2
報告書番号	030031							
資料番号	4.2.2.2-1							

平均値［両眼採取，試料数 n＝4（動物数 n＝2），6 時間値のみ n＝6（動物数 n＝3）］，

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，NC：Not calculated

[a] 両眼組織を投与後 0.5，1，2，4 時間（各 2 匹）及び 6 時間（3 匹）に採取した。

[b] [redacted] 点眼液 0.005%（市販品，[redacted]株式会社）

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In Vivo

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：In Vitro

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

以上，該当資料なし。