ミケルナ配合点眼液

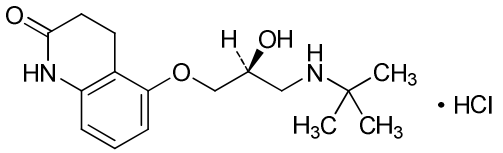
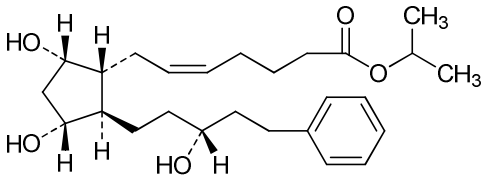
第２部（モジュール２）：CTD の概要（サマリー）

2.6.6 毒性試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 5
2.6.6.4 遺伝毒性試験 5
2.6.6.5 がん原性試験 5
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 5
2.6.6.7 局所刺激性試験 6
2.6.6.7.1 有色ウサギにおける眼一次刺激性試験 6
2.6.6.7.2 有色ウサギにおける 2 週間点眼累積刺激性試験 6
2.6.6.8 その他の毒性試験 7
2.6.6.9 考察及び結論 8
2.6.6.10 図表 8

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）	

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　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）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。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，両薬剤の安全性は評価されている。

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。

本剤の毒性試験の一覧を表 2.6.6-1 に示した。

表 2.6.6-1　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
局所刺激性		
眼一次刺激性試験	点眼	有色ウサギ
2 週間点眼累積刺激性試験	点眼	有色ウサギ

局所刺激性

眼一次刺激性試験：有色ウサギに本剤を 1 日 4 回点眼しても，眼刺激性は認められなかった。

2 週間点眼累積刺激性試験：有色ウサギに本剤を 1 日 2 回，2 週間反復点眼しても，眼刺激性は認められなかった。

なお，カルテオロール塩酸塩及びラタノプロストの単独の毒性情報については，2.4.4 項に記載した。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.5　がん原性試験

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

以上，該当資料なし。

2.6.6.7　局所刺激性試験

本剤の安全性評価として，有色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び 2 週間点眼累積刺激性試験を実施した。

2.6.6.7.1　有色ウサギにおける眼一次刺激性試験

（概要表 2.6.7.16.A，資料番号 4.2.3.6-1）

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（Dutch 種）各群 3 例の右眼に，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，本剤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。

2.6.6.7.2　有色ウサギにおける 2 週間点眼累積刺激性試験

（概要表 2.6.7.16.B，資料番号 4.2.3.6-2）

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（Dutch 種）各群 5 例の右眼に，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 日目の最終点眼 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，本剤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。

2.6.6.8　その他の毒性試験

該当資料なし。

2.6.6.9　考察及び結論

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眼一次刺激性及び 2 週間点眼累積刺激性試験を実施した。

有色ウサギに本剤を 1 日 4 回点眼及び 1 日 2 回，2 週間反復点眼しても，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。

2.6.6.10　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）

2.6.7 毒性試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 3

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 4

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 4

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質一覧 5

2.6.7.5 単回投与毒性試験 6

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 6

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 6

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 6

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 6

2.6.7.10 がん原性試験 6

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 6

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 6

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 6

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 6

2.6.7.15 新生児を用いた試験 6

2.6.7.16 局所刺激性試験 7

2.6.7.17 その他の毒性試験 10

2.6.7.1　毒性試験：　一覧表

一覧表　　被験物質：カルテオロール塩酸塩 / ラタノプロスト

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 （ｶﾙﾃｵﾛｰﾙ塩酸塩 / ﾗﾀﾉﾌﾟﾛｽﾄ）	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 （資料番号）
局所刺激性試験								
眼一次刺激性試験	ウサギ/Dutch（雄）	点眼	1 日 4 回 2 時間間隔	0%（生理食塩液） 0% / 0%（基剤） 2% / 0.005%	適	[redacted]	029157	4.2.3.6-1
眼累積刺激性試験	ウサギ/Dutch（雄）	点眼	2 週間 1 日 2 回 4 時間間隔	0%（生理食塩液） 0% / 0%（基剤） 2% / 0.005%	適	[redacted]	029264	4.2.3.6-2

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

2.6.7.3　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

以上，該当資料なし。

2.6.7.4　毒性試験：　被験物質一覧

使用ロット　　被験物質：カルテオロール塩酸塩 / ラタノプロスト

ロット番号	カルテオロール塩酸塩			ラタノプロスト			報告書番号	試験の種類
	含量 (%)	規格設定された不純物 [a]		含量 (%)	規格設定された不純物 [b]			
		A (%)	B (%)		C (%)	D (%)		
申請規格	[redacted]～[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]～[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	029157 029264	有色ウサギ眼一次刺激性試験 有色ウサギ2週間点眼累積刺激性試験

A：[redacted]，　B：[redacted]，　C：ラタノプロスト遊離酸，　D：5, 6-トランスラタノプロスト
[redacted]

[a] 各々[redacted]%以下，合計[redacted]%以下
[b] 合計[redacted]%以下

2.6.7.5　単回投与毒性試験

2.6.7.6　反復投与毒性試験：　重要な試験以外の試験

2.6.7.7　反復投与毒性試験：　重要な試験

2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験

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

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：　胚・胎児発生に関する試験

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

2.6.7.15　新生児を用いた試験

以上，該当資料なし。

2.6.7.16　局所刺激性試験

2.6.7.16.A　報告書の題名：　Primary ocular irritation study of carteolol hydrochloride/latanoprost ophthalmic solution in pigmented rabbits

被験物質：カルテオロール塩酸塩 / ラタノプロスト

動物種／系統：　ウサギ/ Dutch 種
投与開始週齢：　17 週齢
初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：　1 日
休薬期間：　なし
投与方法：　右眼に 50 μL/回を 2 時間間隔で 4 回点眼，左眼は無処置
溶媒／投与形態：点眼液

報告書番号：　029157
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.6-1
GLP 適用：　適

特記事項：なし

投与量（ｶﾙﾃｵﾛｰﾙ塩酸塩 / ﾗﾀﾉﾌﾟﾛｽﾄ）	0%（生理食塩液対照）	0% / 0%（基剤対照）	2% / 0.005%
動物数	雄: 3	雄: 3	雄: 3
特記すべき所見			
死亡又は切迫屠殺例	0	0	0
一般状態	–	–	–
体重	–	–	–
眼科学的検査			
前眼部肉眼観察（Draize 法）[a] （分級評価）[b]	– nonirritating	– nonirritating	– nonirritating
細隙灯顕微鏡観察[a]	–	–	–
フルオレセイン角膜染色[c]	–	–	–

–：特記すべき変化なし

[a] 投与開始前，最終点眼 1，3，24，48 及び 72 時間後に実施

[b] Kay and Calandra の分級評価基準：　nonirritating < practically nonirritating < minimally irritating < mildly irritating < moderately irritating < severely irritating < extremely irritating < maximally irritating（8 分級）

[c] 最終点眼 24 時間後に実施

2.6.7.16.B　報告書の題名：　Two-week ocular irritation study of carteolol hydrochloride/latanoprost ophthalmic solution in pigmented rabbits

被験物質：カルテオロール塩酸塩 / ラタノプロスト

動物種／系統：　ウサギ/ Dutch 種
投与開始週齢：　17 週齢
初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：　2 週間
休薬期間：　なし
投与方法：　右眼に 50 μL/回を 4 時間間隔で 2 回点眼，左眼は無処置
溶媒／投与形態：点眼液

報告書番号：　029264
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.6-2
GLP 適用：　適

特記事項：なし

投与量（ｶﾙﾃｵﾛｰﾙ塩酸塩 / ﾗﾀﾉﾌﾟﾛｽﾄ）	0%（生理食塩液対照）	0% / 0%（基剤対照）	2% / 0.005%
動物数	雄: 5	雄: 5	雄: 5
特記すべき所見			
死亡又は切迫屠殺例	0	0	0
一般状態	–	–	–
体重	–	–	–
摂餌量	–	–	–
眼科学的検査			
前眼部肉眼観察（Draize 法）[a] （分級評価）[b]	– nonirritating	– nonirritating	– nonirritating
細隙灯顕微鏡観察 [a]	–	–	–
フルオレセイン角膜染色 [c]	–	–	–

–：特記すべき変化なし

[a] 投与開始前，投与 3，7 及び 14 日目の 2 回目点眼 1 時間後に実施

[b] Kay and Calandra の分級評価基準：　nonirritating < practically nonirritating < minimally irritating < mildly irritating < moderately irritating < severely irritating < extremely irritating < maximally irritating（8 分級）

[c] 投与開始前，投与 7 及び 14 日目の 2 回目点眼 1 時間後に実施

（続く）

2.6.7.16.B　Two-week ocular irritation study of carteolol hydrochloride/latanoprost ophthalmic solution in pigmented rabbits

報告書番号：029264（続き）

投与量（ｶﾙﾃｵﾛｰﾙ塩酸塩 / ﾗﾀﾉﾌﾟﾛｽﾄ）	0%（生理食塩液対照）	0% / 0%（基剤対照）	2% / 0.005%
動物数	雄: 5	雄: 5	雄: 5
眼科学的検査			
眼底検査[a]	–	–	–
眼圧測定[b]	–	–	–
剖検	–	–	–
病理組織学的検査（眼及び付属器）	–	–	–

–：特記すべき変化なし

[a] 投与開始前，投与 14 日目の 2 回目点眼 1 時間後に実施

[b] 投与開始前，投与 6 及び 13 日目の 2 回目点眼 1 時間後に実施

2.6.7.17　その他の毒性試験

該当資料なし。