エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.4　非臨床に関する概括評価

参天製薬株式会社

目次

2.4　非臨床試験に関する概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1　薬理試験 4
2.4.1.2　薬物動態試験 4
2.4.1.3　毒性試験 5
2.4.2　薬理試験 5
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2　副次的薬理試験 6
2.4.2.3　安全性薬理試験 7
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 7
2.4.3　薬物動態試験 8
2.4.3.1　分析法 8
2.4.3.2　吸収 8
2.4.3.3　分布 9
2.4.3.4　代謝 9
2.4.3.5　排泄 11
2.4.3.6　薬物動態学的薬物相互作用 11
2.4.3.7　その他の薬物動態試験 12
2.4.4　毒性試験 12
2.4.4.1　単回投与毒性試験 12
2.4.4.2　反復投与毒性試験 13
2.4.4.3　遺伝毒性試験 16
2.4.4.4　がん原性試験 17
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 17
2.4.4.6　局所刺激性試験 19
2.4.4.7　その他の毒性試験 19
2.4.5　総括及び結論 20
2.4.5.1　薬理総括 20
2.4.5.2　薬物動態総括 20
2.4.5.3　毒性総括 22
2.4.5.4　結論 24
2.4.6　参考文献一覧 24

Confidential

表 2.4-1. 非臨床概括評価で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
^{14}C-オミデネパグ イソプロピル	オミデネパグ イソプロピルの ^{14}C-標識体
^{14}C-オミデネパグ	オミデネパグの ^{14}C-標識体
ATC コード	the Anatomical Therapeutic Chemical コード
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度-時間曲線下面積）
BSEP	Bile salt export pump（胆汁排泄ポンプ）
CES	Carboxylesterase（カルボキシルエステラーゼ）
CHO	Chinese Hamster Ovary（チャイニーズハムスターの卵巣）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
DE-117	オミデネパグ イソプロピル
^{14}C-DE-117 点眼液	有効成分として ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液
DE-117 点眼液	有効成分としてオミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液
EC_{50}	Half maximal effective concentration（50%有効濃度）
GLP	Good Laboratory Practice
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene（ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度）
LC-MS	Liquid chromatography mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/質量分析）
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析）
LSC	液体シンチレーションカウンター
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion protein 2
OAT3	Organic anion transporter 3（有機アニオントランスポーター3）
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1）
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3）
OCT1	Organic cation transporter 1（有機カチオントランスポーター1）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク）
QTc	補正 QT 時間

略語又は用語	略さない表現又は定義
SD	Sprague Dawley
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
TK	トキシコキネティクス
T-MF	Total mutant frequency（総遺伝子突然変異頻度）
UR-7276	オミデネパグ、DE-117 の活性代謝物
WHOCC	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

2.4 非臨床試験に関する概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

プロスタグランジン（PG）E_2や、その受容体の一つである EP2 受容体を活性化するブタプロストなどが眼圧下降作用を示すことは以前から知られてきた[1][2]。優れた眼圧下降作用とより良い副作用プロファイルの両立した眼圧下降剤を目指し、PGE_2の受容体の中でも EP2 受容体をターゲットとし、選択性の高い EP2 受容体作動薬を探索した。その経緯で発見されたオミデネパグ イソプロピルは、非プロスタグランジン骨格の低分子化合物で、選択的な EP2 受容体作動薬であるオミデネパグのイソプロピルエステル体であり、プロドラッグである。オミデネパグ イソプロピルは点眼後、角膜に存在するエステラーゼにより活性代謝物であるオミデネパグに速やかに代謝される。

本剤は、EP2 受容体に対する選択性を高め、眼局所副作用の発現を軽減した眼圧下降剤を目指して開発された。

2.4.1.1 薬理試験

オミデネパグ イソプロピルの効力を裏付ける試験として、受容体親和性及び選択性に関する試験、アゴニスト活性に関する試験、眼圧下降作用に関する試験及び作用機序に関する試験を実施した。オミデネパグ イソプロピルの安全性薬理試験については、オミデネパグの薬理学的特性が明らかにされており、点眼後の全身曝露は十分に低いことから、安全性薬理試験は不要と考え、実施しなかった。ただし、非 GLP 下で実施した hERG 発現 CHO 細胞を用いた安全性薬理試験、同じく非 GLP 下で実施したイヌを用いた安全性薬理試験、あるいは GLP 下で実施したサル反復点眼毒性試験における心血管系の検査結果、及び GLP 下で実施したラット反復皮下投与毒性試験やサル反復点眼毒性試験における一般状態観察結果を参考情報とした。

2.4.1.2 薬物動態試験

オミデネパグ イソプロピルの非臨床薬物動態は、毒性試験と同系統のラット、薬理試験及び毒性試験と同系統のサル並びにウサギに、標識体（^{14}C-オミデネパグ イソプロピル）及び非標識体（オミデネパグ イソプロピル）を投与して評価した。

吸収については、^{14}C-オミデネパグ イソプロピルをサル及びラットにそれぞれ単回点眼及び皮下投与時の全血及び血漿中放射能濃度並びに活性体であるオミデネパグの血漿中濃度を測定して評価した。また、トキシコキネティクスとして、オミデネパグ イソプロピルをサル及びラットにそれぞれ反復点眼及び皮下投与時の血漿中オミデネパグ濃度を測定して、反復投与時の動態を評価した。

分布については、^{14}C-オミデネパグ イソプロピルをサルに単回点眼して眼組織分布を、ラットに単回皮下投与して全身組織分布及び胎盤・胎児への移行性を評価した。さらに、*in vitro* にて各

種動物の血漿タンパク結合を、*in vitro* 及び *ex vivo* にてそれぞれ各種動物及びラットの血球分配を評価した。

代謝については、各種動物の肝細胞を用いて *in vitro* 代謝物プロファイルを評価して動物種間の比較を行うとともに、代謝物の構造推定を行った。また、^{14}C-オミデネパグ イソプロピルをラットに単回点眼及び皮下投与して血漿、肝、腎、尿、糞及び胆汁中の代謝物プロファイルを評価し、代謝経路を推定した。加えて、^{14}C-オミデネパグ イソプロピルをウサギに単回点眼して眼組織中の代謝物プロファイルを評価した。

排泄については、^{14}C-オミデネパグ イソプロピルをラットに単回点眼及び皮下投与して尿、糞、呼気、胆汁及び乳汁中への排泄を評価した。

2.4.1.3 毒性試験

臨床投与経路である点眼による急性の眼刺激性評価にはサルを用い、皮下投与時の急性毒性評価にラットを用いた。反復投与時の毒性を評価する目的で、サルを用いた 3 ヵ月及び 9 ヵ月反復点眼による毒性試験、ラットを用いた 1 ヵ月、3 ヵ月及び 6 ヵ月反復皮下投与による毒性試験を実施した。その他、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。急性毒性評価を除く、すべての毒性試験は GLP を遵守して実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

（1） 受容体親和性及び選択性に関する試験

オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグのヒトプロスタノイド受容体結合試験及び各種受容体等に対する結合親和性試験の結果、オミデネパグは EP2 受容体に高い親和性及び選択性を示した（EP2 受容体に対する Ki 値は 3.6 nM）（添付資料 4.2.1.1-1, 4.2.1.1-2, 4.2.1.1-3）。ヒト EP2 受容体発現細胞を用いてオミデネパグのアゴニスト活性を評価した結果、EC_{50} 値は 8.3 nM を示し、オミデネパグは EP2 受容体に対して選択的に結合し、高いアゴニスト活性を有する EP2 受容体作動薬であることが明らかとなった（添付資料 4.2.1.1-4）。

（2） 眼圧下降作用に関する薬効薬理試験

正常眼圧サル及びレーザー誘発高眼圧サルに対する DE-117 点眼液の眼圧下降作用を検討した。DE-117 点眼液（0.0001%, 0.001%及び 0.01%）を正常眼圧サルに 1 日 1 回、7 日間点眼したとき、濃度依存的な眼圧下降作用が認められ、その作用は点眼 7 日目において 0.001%以上の濃度でトラフ値（点眼 6 日目の点眼から 24 時間時点）を含む全測定時点において有意であった。7 日間反復点眼による作用の減弱は認められなかった（添付資料 4.2.1.1-5）。また、レーザー誘発高眼圧サ

ルに 0.01% DE-117 点眼液を単回点眼したとき、有意な眼圧下降作用が認められた（添付資料 4.2.1.1-6）。

（3） 作用機序に関する試験

DE-117 点眼液の眼圧下降作用機序を確認するため、房水動態試験を行った。0.002% DE-117 点眼液をレーザー誘発高眼圧サルに 1 日 1 回、7 日間反復点眼後、房水動態をフルオロフォトメトリー法により検討した。その結果、房水流量に変化は認められず、房水流出率及びぶどう膜強膜流出量が有意に増大した（添付資料 4.2.1.1-7）。これらの結果から、DE-117 点眼液の眼圧下降作用機序は、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出促進と考えられた（図 1）。

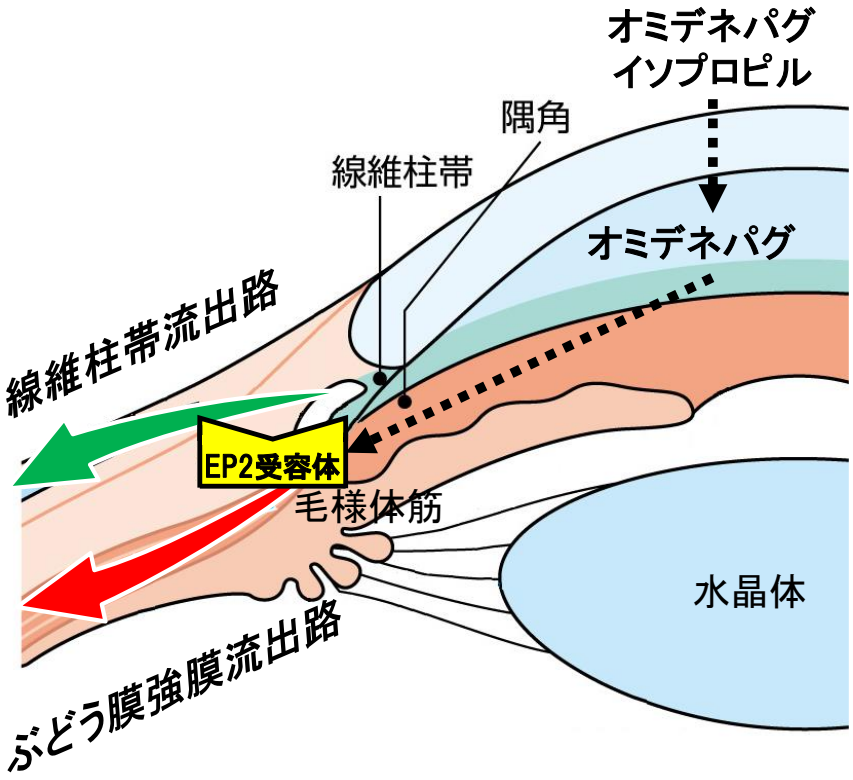


図 1. オミデネパグ イソプロピルによる眼圧下降作用機序

オミデネパグは線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路に関連する眼組織の EP2 受容体を刺激、両経路の房水流出促進により眼圧下降を示すと考えられる。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当する試験はない。

Confidential

2.4.2.3 安全性薬理試験

オミデネパグ イソプロピルは点眼後速やかに活性代謝物であるオミデネパグに代謝される。オミデネパグの薬理学的特性は、EP2 受容体に対する選択的作動薬である。また、ヒトに 0.0025% DE-117 点眼液を両眼点眼したときのヒト血漿中オミデネパグ濃度 C_{max} は 35.4 pg/mL であり（申請濃度である 0.002% DE-117 点眼液点眼時に換算すると 28.3 pg/mL）、極めて低いと考えられた。以上のように、オミデネパグの薬理学的特性は明らかにされており、点眼後の全身曝露は十分に低いことから、安全性薬理試験は不要と考え、実施しなかった。

以下に、オミデネパグ イソプロピルの安全性薬理評価に関する参考情報を記載する。

表 2.4.2.3-1. 安全性薬理評価の概略（参考情報）

試験項目	動物種 又は 試験材料	投与経路、投与期間、投与方法等	投与量 又は処置濃度	試験結果	参考文献又は試験番号
中枢神経系	ラット サル	実施した反復投与毒性試験の最高用量（1.0 mg/kg まで投与したラット 4 週皮下投与試験、12 μg/kg まで投与したサル 13 週点眼投与試験）において、中枢神経系への影響に起因すると思われる所見なし			112201 、[redacted]212
心血管系：遅延整流性外向き K^+チャネル電流への影響	hERG 発現 CHO 細胞	*In vitro*	オミデネパグ 10 μM (4785 ng/mL)	影響なし	(3)
心血管系 呼吸器系	イヌ	吸入（60 分間）、3 日間	オミデネパグ 0.0369～2.60 mg/kg/日 （3 日間）	心血管系：1.02 及び 2.60 mg/kg 投与時に心拍数増加、PR 間隔の短縮、血圧低下及び QTc の延長。 呼吸器系：影響なし 呼吸系に対する無毒性量：2.60 mg/kg/日 心血管系に対する無毒性量：0.268 mg/kg/日	(4)
心血管系	サル	点眼、13 週間 +4 週間回復、 0.003, 0.01, 0.03%、片眼、30 μL/眼を 1 日 1 回点眼、 0.03%、片眼、60 μL/眼を 1 日 2 回点眼	0.003, 0.01, 0.03% (0.9, 3, 9, 36 μg/body/日)	心電図に影響なし	[redacted]212

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験はない。

Confidential

2.4.3 薬物動態試験

オミデネパグ イソプロピルの非臨床薬物動態試験では、薬理試験及び毒性試験で用いた動物と同系統のラット、ウサギ及びサルにおける単回点眼時、並びに単回皮下投与時の薬物動態を検討した。また、トキシコキネティクスデータを用いて、ラット及びサルにおける反復投与時の薬物動態を検討した。また、*in vitro* においては、薬理試験及び毒性試験で用いた各種動物生体試料、及びヒト生体試料を用いて薬物動態を検討した。

2.4.3.1 分析法

^{14}C で標識したオミデネパグ イソプロピル（^{14}C-オミデネパグ イソプロピル）及びオミデネパグ（^{14}C-オミデネパグ）を用いた試験では、生体試料及び *in vitro* 試験試料中の放射能は、試料をサンプルオキシダイザーで燃焼あるいは可溶化剤で溶解した後に、LSC を用いて測定するか、HPLC あるいはマイクロプレートシンチレーションカウンターを用いて測定した。代謝物の構造解析には LC-MS を用いた。

オミデネパグ イソプロピルはエステルプロドラッグで、各種動物における肝細胞を用いた i*n vitro* 代謝試験（添付資料 4.2.2.4-2）、ラットにおける単回皮下投与試験（添付資料 4.2.2.2-2）及びウサギにおける単回点眼後の眼組織中代謝物プロファイル試験（添付資料 4.2.2.4-1）の結果から、速やかに加水分解され、EP2 受容体作動薬である活性体のオミデネパグへ代謝されることが明らかとなった。従って、トキシコキネティクスにおいては、血漿中オミデネパグを LC-MS/MS により定量した。

2.4.3.2 吸収

サルに 0.03% ^{14}C-DE-117 点眼液を単回点眼したときの血漿中放射能濃度を測定した。点眼後の放射能の吸収は速やかであり、血漿中放射能濃度は点眼後 0.25 時間に C_{max} 4.79 ng eq./g に達した後、$T_{1/2}$ 0.387 時間で速やかに消失した（添付資料 4.2.2.2-1）。ラットに 0.03 mg/kg で ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したときの血漿中放射能濃度及び ^{14}C-オミデネパグ濃度は、投与後 0.5 時間でそれぞれ C_{max} 9.85 及び 6.92 ng eq./g に達し、$T_{1/2}$ はそれぞれ 4.33 及び 0.415 時間であった（添付資料 4.2.2.2-2）。

サルに 1 日 1 回又は 2 回 13 週間反復点眼したときの血漿中オミデネパグの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って上昇し、反復投与による蓄積は認められず、雌雄差は認められなかった（添付資料 4.2.3.2-1）。ラットに 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与したときの血漿中オミデネパグの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って上昇し、反復投与によるオミデネパグの蓄積は認められなかった。雄の C_{max} 及び AUC は雌よりも高い傾向を示したことから、オミデネパグの代謝に性差があることが示唆された（添付資料 4.2.3.2-3, 4.2.3.2-4）。ラット雌雄間で各種 CYP 分子種の発現量が

異なることが報告されている[5]ことから、オミデネパグの代謝に雌雄差のある CYP 分子種が関与していると推測された。

2.4.3.3 分布

サルに 0.03% ^{14}C-DE-117 点眼液を点眼したときの眼組織中放射能は、投与部位近傍の角膜、眼球結膜、眼瞼結膜及び線維柱帯に高濃度に分布し、点眼後 0.25 時間に C_{max} に達した後二相性に減衰し、眼組織において蓄積性はないと考えられた。メラニン色素を含有する虹彩、脈絡膜-網膜色素上皮及び毛様体において、放射能は C_{max} に達した後経時的に減衰し、点眼後 24 時間までに定量下限未満であったことから、メラニン親和性はないことが示唆された（添付資料 4.2.2.2-1）。

ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを皮下投与したとき、放射能は消化管組織、肝臓及び腎臓に高濃度に分布した。ほとんどの組織で投与後 0.25～1 時間に C_{max} に達した後、血漿中濃度と同様に速やかに減衰したことから、オミデネパグ イソプロピル、オミデネパグ及びその他代謝物が組織中に残留する可能性は低いと考えられた（添付資料 4.2.2.2-2）。

オミデネパグ イソプロピルは生体内で速やかにオミデネパグへ加水分解されるため、オミデネパグの *in vitro* 血漿タンパク結合率を評価した。オミデネパグの血漿タンパク結合率は、ラット 94.1～94.4%、ウサギ 96.9～97.0%、サル 97.1～97.2%、ヒト 97.8%であり、オミデネパグ濃度による血漿タンパク結合率への影響は認められなかった（添付資料 4.2.2.3-1）。0.0025% DE-117 点眼液をヒトに 1 日 1 回 7 日間反復両眼点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は約 35 pg/mL であり（添付資料 5.3.3.1-1）、血漿中の代表的な結合タンパクであるアルブミンの血漿中濃度（約 40 mg/mL）と比較して著しく低いことから、オミデネパグが併用される薬剤の血漿タンパク結合に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。オミデネパグの血球画分への分配は、マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおいてほとんど認められず、濃度による影響も認められなかった（添付資料 4.2.2.3-2）。

妊娠 18 日の雌性ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、母体の血漿、肺、肝臓及び腎臓中放射能濃度は投与後 0.5 時間に C_{max} に到達したのち経時的に消失した。胎児中放射能濃度は全ての時点で定量下限未満であったことから、オミデネパグ及びその他代謝物の胎盤通過及び胎児分布はほとんどないと考えられた（添付資料 4.2.2.3-3）。

2.4.3.4 代謝

ウサギに ^{14}C-DE-117 点眼液を点眼したとき、角膜、房水及び虹彩毛様体にオミデネパグ イソプロピルはほとんどの個体で認められず、主として活性体のオミデネパグに代謝された（添付資料 4.2.2.4-1）。ヒトカルボキシルエステラーゼ発現系 bactosomes を用いた代謝試験結果から、オミデネパグ イソプロピルは CES1 によりオミデネパグに加水分解されること（添付資料 4.2.2.4-4）、角膜上皮のエステラーゼ活性は高いという報告[6]から、オミデネパグ イソプロピルの代謝は角膜上皮で起きることが示唆された。

ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを点眼及び皮下投与したとき、血漿、肝臓、腎臓、尿、糞及び胆汁中にオミデネパグ イソプロピルは認められず、主として活性体のオミデネパグが認められたことから、オミデネパグ イソプロピルは生体内で速やかにオミデネパグに代謝されたのち、排泄されると考えられた。同時に、オミデネパグは *N*-脱アルキル化及び一酸化反応によって代謝されたのち、さらに一酸化又は *N*-脱アルキル化反応によって代謝されると推測された。また血漿中では代謝物 M34（構造未知）の濃度がオミデネパグよりも高かった（添付資料 4.2.2.2-2）。

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト肝細胞によって生成される ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルの代謝物を比較した。いずれの動物種においてもオミデネパグ イソプロピルは速やかに消失し、主代謝物としてオミデネパグが検出されたことから、オミデネパグ イソプロピルは肝において速やかにオミデネパグへ代謝されることが明らかとなった。マウス及びラットの代謝物プロファイルにおいて、生成代謝物数が他の動物種よりも多いことが確認された。ウサギではオミデネパグの存在率がヒトを含む他の動物種と比較して低く、他の動物種よりオミデネパグの酸化体存在率が高かった。サルの代謝物プロファイルは、ヒトと類似性が高い一方、ヒトより多種の代謝物が確認された。ヒトでは、他の動物種よりも生成代謝物数が少ないことが確認された。以上より、オミデネパグ イソプロピルの肝代謝には種差が存在することが確認された。また、ヒト特異的代謝物は認められなかった（添付資料 4.2.2.4-2）。

ヒト CYP 発現系 bactosomes を用いた *in vitro* 試験において、オミデネパグの代謝に関与する酵素について検討した。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 におけるオミデネパグの代謝安定性を評価した結果、CYP3A4 でのみオミデネパグの減少が認められたことから、オミデネパグはヒトでは CYP3A4 により代謝されることが明らかとなった（添付資料 4.2.2.4-3）。また、^{14}C-オミデネパグ イソプロピルの代謝に関与するヒト CES 分子種について検討した結果、オミデネパグ イソプロピルは CES1 によってオミデネパグに代謝された（添付資料 4.2.2.4-4）。ヒト眼組織において CYPA4/5 の発現量はわずかであること[7]、本剤と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤が、CYP3A4 及び CES1 を阻害するという文献情報は存在しなかったこと、DE-117 点眼液（0.0003%~0.01%）をヒトに両眼点眼したとき、全身性副作用は 0.0016%、0.003%及び 0.01%でのみそれぞれ 1 例ずつ認めら、用量依存的な全身性副作用発現頻度の増加は認められないと考えられる（添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）ことから、CYP3A4 及び CES1 が関与する薬物動態学的相互作用によって副作用が生じる可能性は低いと考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いてオミデネパグの各 CYP 分子種における代謝の直接阻害及び代謝依存的阻害を検討した。直接阻害の評価において、オミデネパグは CYP2C19 及び CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化）の代謝活性を若干阻害する傾向を示し、CYP3A4/5（ミダゾラム 1'-水酸化）おける IC_{50} は 5.04 μmol/L を示した。代謝依存的阻害においては、オミデネパグを 10 μmol/L の濃度で NADPH 共存下ヒト肝ミクロソームとプレインキュベートしたときのみ CYP1A2 の代謝活性を若干阻害したが、その他 CYP 分子種に影響は認められなかった（添付資料 4.2.2.4-5）。眼局所においては、阻害を示した CYP の mRNA が認められないかわずかであることが報告されている[7]ことから、CYP 代謝が関与する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、0.002% DE-117 点眼液を申請用量（1 滴約 30 μL/眼を単回両眼点眼時、1.2 μg/個体）で点眼したと

き、点眼された全てのオミデネパグ イソプロピルが鼻涙管を通り消化管へ移行した後にオミデネパグに代謝されると仮定した場合、管腔内中のオミデネパグ濃度は胃内溶液量 35 mL[8]を考慮すると約 72 nmol/L になると推測され、本推定値はオミデネパグの CYP3A4/5 に対する阻害活性値（IC_{50} = 5.04 μmol/L）よりも極めて低い。また 0.0025% DE-117 点眼液をヒトに 1 日 1 回 7 日間反復両眼点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は約 35 pg/mL（≈ 0.073 nmol/L）と著しく低いことから（添付資料 5.3.3.1-1）、オミデネパグによる CYP 代謝阻害が関与する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.4.3.5 排泄

ラットに ^{14}C-DE-117 点眼液を点眼したとき、尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 4.03%及び 82.8%が排泄され、^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを皮下投与したときは尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 4.29%及び 70.3%が排泄された。糞中代謝物のほとんどはオミデネパグ（投与量の 58.3%）であり、オミデネパグ イソプロピルは認められなかった。また尿中にはオミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグは認められなかった。胆管カニュレーションを施したラットに ^{14}C-DE-117 点眼液を点眼したとき、尿、糞及び胆汁中に投与放射能のそれぞれ 3.11%、19.8%及び 50.4%が排泄されたことから、糞中への排泄は胆汁中排泄によることが確認された。また、オミデネパグ イソプロピルの吸収率は 53.5%と推定された（添付資料 4.2.2.2-2）。

授乳期の雌性ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 30 分に C_{max} となり、乳汁中の放射能は定量下限未満だったことから、オミデネパグ及びその他代謝物の乳汁中への排泄はほとんどないと考えられた（添付資料 4.2.2.3-3）。

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

各種ヒトトランスポーターのオミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグに対する基質認識性を *in vitro* で検討した（添付資料 4.2.2.6-1）。いずれのトランスポーターにおいてもオミデネパグ イソプロピルは基質として認識されず、オミデネパグは OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の基質であることが示唆された。本剤と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤が、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp に影響を及ぼすか否かを確認するために文献検索した結果、これらトランスポーターを阻害するという文献情報は存在しなかった。よって、緑内障・高眼圧症治療点眼剤の併用によりオミデネパグ イソプロピルの眼局所動態が変動する可能性は低いと考えられた。また、DE-117 点眼液（0.0003%~0.01%）をヒトに両眼点眼したとき、用量依存的な全身性副作用発現頻度の増加は認められていないと考えられる（添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）ことから、仮に併用される可能性がある点眼剤により OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp が阻害され、血漿中オミデネパグ濃度が上昇する場合においても、全身性副作用の発現頻度が増加する可能性は低いと考えられた。

In vitro においてオミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグが各種ヒトトランスポーター輸送活性に及ぼす影響を検討した結果、オミデネパグ イソプロピルは MATE1、MATE2-K、OAT3、

OCT1、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP、オミデネパグは MATE2-K、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の輸送活性に対する阻害が認められた。これらトランスポーターが、本剤と併用される可能性がある点眼剤の輸送に関与するか文献検索した結果、FP 受容体作動薬及びβ受容体遮断薬が P-gp により輸送されることを示す報告[9][10][11]が存在した。一般に，点眼した薬物はそのほとんどが鼻涙管を通り鼻粘膜または消化管から吸収される[12]。本剤 DE-117 点眼液を申請用量で点眼した後、すべてが消化管に移行し管腔内でオミデネパグ イソプロピルがオミデネパグに代謝されると仮定した場合、管腔内中のオミデネパグ濃度は約 72 nmol/L になると推測され、本推定値はオミデネパグの P-gp に対する阻害活性値 (IC_{50} >5 μmol/L) よりも極めて低い。また、0.0025% DE-117 点眼液をヒトに点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は約 35pg/mL（≈ 0.073 nmol/L）と著しく低く（添付資料 5.3.3.1-1）、また、点眼後の薬物の主な眼内移行経路として知られている角膜[13]には P-gp タンパク及びその mRNA は存在しないと報告されている[14]ことから、DE-117 点眼液と併用の可能性がある点眼剤及びその他 P-gp に輸送される薬剤との薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.4.3.7 その他の薬物動態試験

なし

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

臨床投与経路である点眼での急性毒性徴候についてはサル単回点眼による眼刺激性試験の結果より、全身の急性毒性試験についてはラット 2 週間反復皮下投与毒性試験の初回投与の結果より評価した。これらの試験はいずれも非 GLP 下で実施した。

2.4.4.1.1 サル単回点眼による眼刺激性試験

雌のカニクイザルの片眼に 0.1% DE-117 点眼液を 30 μL/眼で単回点眼し、眼刺激性を評価した。点眼 5、30 分、4 時間及び 6 時間後に McDonald-Shadduck 法を用いて細隙灯顕微鏡検査を行った結果、軽度の結膜充血が、点眼直後から全例で認められたが、点眼後 6 時間までにはすべて回復した。また、一般状態観察において、0.1% DE-117 点眼液の投与に関連すると考えられる変化は認められなかった（添付資料 4.2.3.1-1）。

2.4.4.1.2 ラット皮下投与による毒性試験（2 週間反復投与試験における初回投与後の評価）

雌雄の SD 系ラットに 0.4、1.3 及び 4 mg/kg の用量でオミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したところ、すべての投与群で軽度の軟便が主に投与 1 時間後から 5 時間後に一過性に観察され、軟便の認められた頻度は用量に伴って増加した。この他に、全身の急性毒性を示唆する所見はみられなかった（添付資料 4.2.3.1-2）。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

2.4.4.2.1 サル点眼による 13 週間反復投与毒性試験

雌雄のカニクイザルの片眼に 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液を 1 日 1 回（30 μL/眼）、もしくは、0.03% DE-117 点眼液を 1 日 2 回〔60 μL/眼（30 μL/眼を 5 分間隔で 2 回）を、8 時間間隔で 1 日 2 回〕、13 週間反復点眼し、眼毒性及び全身毒性を評価した。0.03% DE-117 点眼群（30 μL/眼を 1 日 1 回並びに 60 μL/眼を 1 日 2 回）については、点眼期間終了後に 4 週間の休薬群を設定し、回復性を検討した。

その結果、いずれの群にも死亡例はみられず、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査（眼圧測定、角膜厚測定を除く）、虹彩色調観察、心電図測定、血圧測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査において、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると思われる変化は認められなかった。なお、一般状態観察及び眼科検査時に眼瞼の陥凹や眼瞼周囲の変色といった外観上の変化は認められなかった。

DE-117 点眼液の投与に関連すると考えられた変化として、縮瞳傾向、眼圧下降及び角膜厚の増加傾向がみられた。0.03%DE-117 のすべての投与眼に、投与 9～14 日目から縮瞳傾向が認められたが、休薬第 3 日から 9 日にかけて回復し、対光反射も正常であったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。また、すべての DE-117 点眼群の投与眼に、投与 3 週及び 12 週の検査において眼圧下降がみられたが、薬理学的作用によるものと考えられた。さらに、すべての DE-117 点眼群の投与眼に、投与 4 週及び 13 週において、角膜厚の増加傾向が認められた。この変化は、投与期間に応じた増加はなく、回復性を有しており、角膜内皮細胞密度の変化や病理組織学的検査において角膜の器質的変化は認められなかった。したがって、本試験で認められた角膜厚の増加傾向は毒性学的意義のない変化と考えられた。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、点眼後 0.0833～0.177 時間で C_{max} を示した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は、投与量の増加に伴って増加した。また、反復投与による明確な変動は認められず、雄と雌の間に差は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下における眼局所及び全身性の無毒性量は 0.03%（60 μL/眼を、8 時間間隔で 1 日 2 回点眼：12 μg/kg/日）と考えられた（添付資料 4.2.3.2-1）。

2.4.4.2.2 サル点眼による 39 週間反復投与毒性試験

雌雄のカニクイザルの片眼に 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液を 1 日 1 回（30 μL/眼）、39 週間反復点眼し、眼毒性及び全身毒性を評価した。また、点眼期間終了後に 4 週間の休薬群を設定し、回復性を検討した。

その結果、いずれの群にも死亡例はみられず、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査（眼圧測定、瞳孔径測定を除く）、虹彩色調観察、心電図測定、血圧測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査において、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると思われる変化は認められなかった。なお、一般状態観察及び眼科検査時に眼瞼の陥凹や眼瞼周囲の変色といった外観上の変化は認められなかった。

すべての DE-117 点眼群の投与眼において、縮瞳傾向がみられたが、13 週試験時における考察と同様に、毒性学的意義のない変化と考えられた。すべての DE-117 点眼群の投与眼に、眼圧下降あるいは眼圧下降傾向がみられたが、オミデネパグ イソプロピルの薬理学的作用によるものと考えられた。また、基剤群と比較して角膜厚の有意な高値（$p<0.01$）が 0.01% DE-117 の雌の投与眼で投与 13、26 及び 39 週にみられた。しかしながら、0.01% DE-117 の雌の投与眼では投与開始前より角膜厚の有意な高値（$p<0.05$）がみられ、無処置眼にも投与 13、26 及び 39 週に角膜厚の有意な高値（$p<0.05$）がみられたこと並びに、同群における投与眼と無処置眼の角膜厚に有意な違いは認められなかったことから、0.01% DE-117 の雌の投与眼でみられた角膜厚の有意差（$p<0.01$）は偶発的に検出された可能性が考えられた。加えて、角膜内皮細胞密度の変化や病理組織学的検査における角膜の器質的変化は認められなかったことから、本試験で認められた角膜厚の増加傾向は毒性学的意義のない変化と考えられた。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、点眼後 0.0833～0.217 時間で C_{max} を示した。雌雄とも、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は、投与量の増加に伴い増加した。反復投与による明確な変動は認められず、またいずれの投与量でも雄と雌の間に差は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下における眼局所及び全身性の無毒性量は 0.01%（30 μL/眼を 1 日 1 回点眼：1 μg/kg/日）と考えられた（添付資料 4.2.3.2-2）。

2.4.4.2.3　　ラット皮下投与による 4 週間反復投与毒性試験-1

雌雄の SD 系ラットに、オミデネパグ イソプロピル を 0.04、0.2 及び 1.0 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、4 週間皮下投与し、全身毒性を評価した。

その結果、いずれの群にも死亡例はみられず、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量においてオミデネパグ イソプロピル 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

一般状態観察では、1.0 mg/kg で軟便が認められた。剖検では 0.04 mg/kg 以上の雄及び 1.0 mg/kg の雌で肝臓の腫大あるいは暗色調、0.2 mg/kg 以上の雄で甲状腺の腫大、1.0 mg/kg の雄で腎臓の腫大あるいは暗色調が認められた。病理組織学的検査では、0.2 mg/kg 以上の雄及び 0.04 mg/kg 以上の雌において、肝細胞の核クロマチンの軽度な増加が認められ、0.04 mg/kg 以上の雌雄で、腎臓の近位尿細管上皮に好酸性物質のごく軽度から軽度な蓄積が認められた。また、1.0 mg/kg の雌雄で腺胃上皮内のヒアリン封入体が、1.0 mg/kg の雄で境界縁の空胞がみられた。1.0 mg/kg の雌で甲状腺のコロイド濾胞のごく軽度な拡張が認められた。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ 濃度は、投与後 0.5～1.25 時間で C_{max} を示した。雌雄とも C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、投与量の増加に伴い増加し、反復投与による明確な変動は認められなかった。また、いずれの投与量でも雄の $AUC_{0\text{-}8h}$ が雌よりも高い傾向を示した。

以上の結果から、当試験における無毒性量は雌雄とも 0.04 mg/kg/日未満と考えられた（添付資料 4.2.3.2-3）。

2.4.4.2.4 ラット皮下投与による 4 週間反復投与毒性試験-2

雌雄の SD 系ラットに、オミデネパグ イソプロピルを 0.01、0.02 及び 0.04 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、4 週間皮下投与し、全身毒性を評価した。また、投与期間終了後に 5 週間の休薬群を設定し、回復性を検討した。

その結果、いずれの群にも死亡例はみられず、一般状態、体重、器官重量、剖検においてオミデネパグ イソプロピル投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。病理組織学的検査では、0.01 及び 0.02 mg/kg の雌雄に特記すべき所見は認められなかった。また、ラット皮下投与による 4 週間反復投与毒性試験-1 と同様に、0.04 mg/kg の雌に、肝細胞核クロマチンのごく軽度な増加、0.04 mg/kg の雌雄に、近位尿細管上皮内の好酸性物質のごく軽度な蓄積が認められたが、休薬群にはこれらの所見はみられず、回復性が認められた。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.313～1 時間で C_{max} を示した。雌雄とも C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、投与量の増加に伴い増加し、反復投与による明確な変動は認められなかった。また、いずれの投与量でも雄の $AUC_{0\text{-}8h}$ が雌よりも高い傾向を示した。

以上の結果から、当試験における無毒性量は雌雄とも 0.02 mg/kg/日と考えられた（添付資料 4.2.3.2-4）。

2.4.4.2.5 ラット皮下投与による 13 週間反復投与毒性試験

雌雄の SD 系ラットに、オミデネパグ イソプロピルを 0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、13 週間皮下投与し、全身毒性を評価した。また、投与終了後に 4 週間の休薬群を設定し、回復性を検討した。

その結果、いずれの群にも死亡例はみられず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（摂水量を含む）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査においてもオミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.3～0.8 時間で C_{max} を示した。雌雄とも、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は投与量の増加に伴い増加した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、投与後 4 週間で明確な変動は認

めらなかった。投与後 13 週では、C_{max} は明確な変動は認められなかったが、$AUC_{0\text{-}8h}$ は投与初日よりも高い傾向を示した。また、いずれの測定日でも雄の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ が雌よりも高い傾向を示した。

以上の結果から、本試験条件下における無毒性量は 0.03 mg/kg/日と考えられた（添付資料 4.2.3.2-5）。

2.4.4.2.6 ラット皮下投与による 26 週間反復投与毒性試験

雌雄の SD 系ラットに、オミデネパグ イソプロピルを 0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回、26 週間皮下投与し、全身毒性を評価した。また、投与終了後 4 週間の休薬群を設定し、回復性を検討した。

その結果、投与 18 週目に 0.003 mg/kg の雄 1 例が死亡したが、0.01 及び 0.03 mg/kg に死亡例はなかったため、偶発的なものと考えられた。また、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（摂水量を含む）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査のいずれの検査においても、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.3～0.8 時間で C_{max} を示した。雌雄とも、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は投与量の増加に伴い増加した。$AUC_{0\text{-}8h}$ は投与後 13 週では投与初日に比べて増加する傾向を示したが、投与後 26 週では投与後 13 週と比べて明確な変動は認めらなかった。またいずれの測定日でも雄の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ が雌よりも高い傾向を示した。

以上の結果から、本試験条件下における無毒性量は 0.03 mg/kg/日と考えられた（添付資料 4.2.3.2-6）。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

2.4.4.3.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌の TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株、大腸菌の WP2 *uvrA* 株を使用した。5～5000 μg/プレートの濃度で用量設定試験を行った結果、代謝活性化条件におけるすべての株と、非代謝活性化条件における WP2 *uvrA* 株では、5000 μg/プレートにおいても菌の発育阻害は認められなかった。また、非代謝活性化条件では、TA100、TA1535 及び TA98 株において、1500 μg/プレート以上の濃度で軽微な発育阻害、TA1537 株において、5000 μg/プレートの濃度で発育阻害が認められた。以上より非代謝活性化条件は 39.1～5000 μg/プレート、代謝活性化条件では、156～5000 μg/プレートの濃度で、本試験を実施した。

用量設定試験及び本試験共に、代謝活性化有無のいずれの条件下においても、復帰変異コロニー数の増加は認められず、陰性と判定した（添付資料 4.2.3.3.1-1）。

2.4.4.3.2 マウスリンフォーマ TK 試験

L5178Y ($Tk^{+/-}$ -3.7.2c) 細胞を用いて、直接法（代謝活性化なし）の短時間処理 (3h) では 1100～1800 μg/mL の濃度で、直接法の連続処理 (24h) では 400～1100 μg/mL の濃度で、代謝活性化法の短時間処理 (3h) では 850～1300 μg/mL の濃度でマウスリンフォーマ TK 試験を実施した。

その結果、直接法の短時間処理において、1200～1500 μg/mL の濃度で有意な T-MF の増加がみられたことから陽性と判定した。また、直接法の連続処理においては、500、700 及び 800 μg/mL の濃度で有意な T-MF の増加がみられたが、総合的評価ファクター (GEF : global evaluation factor) から算出された値の範囲内であったことから不明確と判定した。この陽性及び結果不明確は、小コロニー出現率の増加により T-MF が増加したためと考えられた。小コロニー出現率の増加は染色体レベルの異常の存在を示唆すると考えられており、この異常については発現に閾値があるとされていることから[15]、次のように考察を行った。T-MF の有意な増加が認められなかった最高濃度（直接法連続処理では 400 μg/mL、直接法短時間処理では 1100 μg/mL）は、申請濃度である 0.002%より、それぞれ 20 倍から 55 倍高い濃度である。加えて、サル単回点眼時の眼内分布試験（添付資料 4.2.2.2-1）から、オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグは眼局所に蓄積しないと推測されたことより、本試験の結果は、本剤点眼時の眼局所における遺伝毒性に関する懸念を示すものではないと考えられた（添付資料 4.2.3.3.1-2）。

2.4.4.3.3 ラットを用いた小核試験

SD 系雄性ラットを用い、オミデネパグ イソプロピルを 0.4、1.3 及び 4 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回、2 日間皮下投与し、最終投与後 24 時間に骨髄を採取、骨髄塗抹標本を作製し、小核誘発作用の有無を検討した。その結果、いずれの群においても小核誘発作用は認められず、陰性と判定した（添付資料 4.2.3.3.2-1）。

2.4.4.4 がん原性試験

がん原性試験を実施しなかった。実施しなかった理由については、項 2.6.6.5 に記載した。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

2.4.4.5.1 ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験

SD 系雌雄ラットを用い、オミデネパグ イソプロピルを 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で、雄性には交配前 4 週間、交配期間及び剖検前日まで（合計 6 週間）、雌性には交配前 2 週間、交配期間及び妊娠 6 日まで連日皮下投与し、雌性については妊娠 15 日に帝王切開して、受胎能及び初期胚発生への影響を検討した。

試験期間中、親動物の死亡はみられず、1 mg/kg で軟便が認められた以外に、一般状態、体重、摂餌量及び剖検においても変化は認められなかった。また、すべてのオミデネパグ イソプロピル投与群において基剤群と比較したとき、受胎能及び初期胚発生に差はみられなかった。

以上の結果より、本試験条件下における無毒性量は雌雄親動物について 0.1 mg/kg/日、受胎能及び初期胚について 1 mg/kg/日と考えられた（添付資料 4.2.3.5.1-1）。

2.4.4.5.2 ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

SD 系妊娠ラットを用い、オミデネパグ イソプロピルを 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で妊娠 6～17 日に皮下投与し、妊娠 20 日に帝王切開して胚・胎児発生への影響を検討した。

試験期間中、母動物にオミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量及び剖検検査においても変化は認められなかった。また、すべてのオミデネパグ イソプロピル投与群において基剤群と比較したとき、黄体数、着床数、着床率及び着床前胚損失率に有意な差はみられなかった。

すべてのオミデネパグ イソプロピル投与群において、生存胎児数、胎児生存率、死亡胚胎児数、着床後胚損失率、胎児体重、胎盤重量及び胎児の性比、また、胎盤、外表、内臓及び骨格検査において、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.8～1.7 時間で C_{max} を示した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は投与量の増加に伴い増加した。すべての投与群において、投与最終日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、投与初日と比べて低下する傾向が認められた。

以上の結果より、本試験条件下における無毒性量は母動物及び胚・胎児共に 1 mg/kg/日と考えられた（添付資料 4.2.3.5.2-1）。

2.4.4.5.3 ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

ニュージーランド白色妊娠ウサギを用い、オミデネパグ イソプロピルを 0.008、0.08 及び 0.8 mg/kg/日の用量で妊娠 6～18 日に皮下投与し、妊娠 28 日に帝王切開して胚・胎児発生への影響を検討した。

試験期間中、母動物にオミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量及び剖検検査においても変化は認められなかった。妊娠 6～17 日に、0.8 mg/kg の 12 例で、投与後に虹彩充血が散発的に観察された。0.008 及び 0.08 mg/kg では異常はみられなかった。すべてのオミデネパグ イソプロピル投与群において基剤群と比較したとき、黄体数、着床数、着床率及び着床前胚損失率に有意な差は認められなかった。

0.8 mg/kg において、死亡胚胎児数、着床後胚損失率の高値が認められ、生存胎児数及び胎児生存率の低値が認められた。0.008 及び 0.08 mg/kg においては、生存胎児数、胎児生存率、死亡胚・

胎児数、着床後胚損失率に被験物質に関連した変化はみられなかった。すべてのオミデネパグ イソプロピル投与群において、胎児体重、胎盤重量及び胎児の性比、また、胎盤、外表、内臓及び骨格検査に、オミデネパグ イソプロピル投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.4～0.8 時間で C_{max} を示した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は投与量の増加に伴い増加した。すべての投与群において、投与最終日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、投与初日と比べて低下する傾向が認められた。

以上の結果より、本試験条件下における無毒性量は母動物及び胚・胎児共に 0.08 mg/kg/日と考えられた。ウサギに無毒性量を投与したときの血漿中オミデネパグ濃度は、C_{max} で 6.92 ng/mL、$AUC_{0\text{-}8h}$ で 25.5 ng･h/mL あった。また、ヒトに申請濃度である 0.002% DE-117 点眼液を両眼点眼したときの想定血漿中オミデネパグ濃度はC_{max}で約 28.3 pg/mL、1 日当たりの AUC で約 17.9 pg･h/mL と想定された。従って、ウサギに無毒性量を投与したときの全身曝露は、ヒト点眼時と比較して、C_{max} ベースで約 245 倍、1 日当たりの AUC ベースで 1425 倍高かった（添付資料 4.2.3.5.2-2）。

2.4.4.5.4 出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験

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を実施しなかった。実施しなかった理由については、項 2.6.6.6.4 に記載した。

2.4.4.6 局所刺激性試験

点眼時の局所刺激性については、項 2.4.4.1.1 に記載した。

2.4.4.7 その他の毒性試験

光毒性評価の初期評価として、本剤の有効成分であるオミデネパグ イソプロピル及びその活性代謝物であるオミデネパグの紫外線-可視光における吸収スペクトルの検討を行った。最大吸収波長におけるモル吸光係数を表 2.4.4.7-1 に示した。

表 2.4.4.7-1. 光安全性評価概要

評価項目		モル吸光係数最大値	参考文献
光毒性 初期評価	吸光スペクトル測定 （290-700 nm）	オミデネパグ イソプロピル：303.4 nm において 4910 L/mol·cm、 オミデネパグ：306.2 nm において 4430 L/mol·cm	(16)

いずれの化合物も光安全性評価が必要とされる閾値である 1000 L/mol·cm を上回った。しかしながら、点眼剤の光毒性に関する一般論として、経口投与時に皮膚などで光毒性を示す薬剤につ

いても、点眼時に眼局所において光毒性を示す例はほとんど報告されていない。。さらに、米国、日本において通院患者を対象に光防御措置を取らない条件下で実施したオミデネパグ イソプロピルの臨床試験において、光安全性との関連を疑わせる皮膚炎等は認められなかった。以上より、ヒト臨床使用上、本剤の光毒性発現が生じる可能性は極めて低いと考えられ、特に光防御措置を取る必要はないものと考えられた。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理総括

オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグは EP2 受容体に対して選択的に結合し、高いアゴニスト活性を有する EP2 受容体作動薬であることが明らかとなった。薬効薬理試験の結果、DE-117 点眼液は正常眼圧サル及びレーザー誘発高眼圧サルにおいて眼圧下降作用を示した。また、作用機序に関する試験の結果から、DE-117 点眼液の眼圧下降作用機序は、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出促進と考えられた。

2.4.5.2 薬物動態総括

サルに ^{14}C-DE-117 点眼液を点眼したときの吸収は速やかであり、血漿中放射能濃度は点眼後 0.25 時間で C_{max} に達した後、速やかに消失した。サルに反復点眼したときの血漿中オミデネパグの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って上昇し、雌雄差は認められなかった。ラットに反復皮下投与したときのオミデネパグの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って上昇し、雄の C_{max} 及び AUC が雌よりも高い傾向を示したことから、ラットではオミデネパグの代謝に性差があることが示唆された。ラットの雌雄間で各種 CYP 分子種の発現量に違いがあることから、オミデネパグの代謝に雌雄差のある CYP 分子種が関与していると推測された。いずれの動物種においても反復投与によるオミデネパグの蓄積は認められなかった。ラット点眼時における胆汁排泄試験の結果から、ラットにおける DE-117 点眼時の吸収率は 53.5%と推定された。

サルに ^{14}C-DE-117 点眼液を点眼したとき、眼組織中放射能は投与部位近傍の角膜、眼球結膜、眼瞼結膜及び線維柱帯に高濃度に分布し、点眼後 0.25 時間に C_{max} に達した後二相性に減衰し、眼組織において蓄積性はないと考えられた。メラニン色素を含有する虹彩、脈絡膜-網膜色素上皮及び毛様体においても、放射能は経時的に減衰し、点眼後 24 時間までに定量下限未満であったことから、メラニン親和性はないことが示唆された。ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを皮下投与したとき、放射能は消化管組織、肝臓及び腎臓に高濃度に分布した。ほとんどの組織で血漿中濃度と同様に減衰したことから、オミデネパグ及びその他代謝物が組織中に残留する可能性は低いと考えられた。妊娠ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを皮下投与したとき、胎児中放射能濃度は定量下限未満であったことから、オミデネパグ及びその代謝物が胎盤通過及び胎児分布はほとんどないと考えられた。

ウサギに ^{14}C-DE-117 点眼液を点眼したとき、角膜、房水及び虹彩毛様体にオミデネパグ イソプロピルはほとんど認められず、主として活性体のオミデネパグに代謝された。ヒトカルボキシルエステラーゼ発現系 bactosomes 代謝試験結果より、オミデネパグ イソプロピルは CES1 によりオミデネパグに加水分解されたこと、角膜中では角膜上皮におけるエステラーゼ活性が最も高いことから、オミデネパグ イソプロピルの代謝は主に角膜上皮で起きることが示唆された。ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを点眼及び皮下投与したとき、生体内及び排泄物にオミデネパグ イソプロピルは認められず、主として活性体のオミデネパグが認められたことから、オミデネパグ イソプロピルは生体内で速やかにオミデネパグに代謝されると考えられた。また、オミデネパグ イソプロピルは加水分解によりオミデネパグ、次いで酸化によって複数の代謝物へ代謝されると推測された。各種動物の肝細胞によって生成される ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルの代謝物を比較した結果、全ての動物種においてオミデネパグ イソプロピルは速やかに消失し主代謝物としてオミデネパグが検出されたことから、オミデネパグ イソプロピルは肝において速やかにオミデネパグへ代謝されることが明らかとなった。ヒト特異的代謝物は認められなかったが、オミデネパグ イソプロピルの肝代謝には種差が存在することが確認された。オミデネパグの代謝に関与する CYP 分子種は CYP3A4 であり、オミデネパグ イソプロピルの代謝に関与するカルボキシルエステラーゼ分子種は CES1 であることが明らかとなった。ヒト眼組織において CYPA4/5 の発現量はわずかであること、本剤と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤が、CYP3A4 及び CES1 を阻害するという文献情報が存在しなかったこと、DE-117 点眼液をヒトに点眼したとき、用量依存的な全身性副作用の発現頻度の増加は認められていないことから、CYP3A4 及び CES1 が関与する薬物動態学的相互作用によって副作用が生じる可能性は低いと考えられた。直接阻害の評価において、オミデネパグは主に CYP3A4/5 の代謝活性を阻害し、代謝依存的阻害の評価においては、CYP1A2 にて若干の阻害を示した。眼局所においては、阻害を示した CYP の mRNA が認められないかわずかであること、DE-117 点眼液を申請用量で点眼したときの消化管腔内中のオミデネパグ濃度の推定値は、CYP3A4/5 に対する阻害活性値 (IC_{50} = 5.04 μmol/L) よりも極めて低いこと、0025% DE-117 点眼液をヒトに点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は著しく低いことから、オミデネパグによる CYP 代謝阻害が関与する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを点眼又は皮下投与したとき、ほとんどの放射能は糞中に排泄され、糞中への排泄は胆汁中排泄によることが確認された。授乳期のラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを皮下投与したとき、乳汁中に放射能は定量下限未満であったことから、オミデネパグ及びその他代謝物の乳汁中への排泄はほとんどないと考えられた。

オミデネパグ イソプロピルは各種ヒトトランスポーターに対し基質として認識されず、オミデネパグは OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の基質であることが示された。本剤と併用される可能性がある他の緑内障・高眼圧症治療点眼剤が、これらトランスポーターに影響するという文献情報は存在せず、DE-117 点眼液をヒトに点眼したときに用量依存的な全身性副作用発現頻度の増加は認められていないことから、仮にこれらトランスポーターが併用薬によって阻害される場合においても、薬物動態学的相互作用に基づく副作用が生じる可能性は低いと考えられた。

オミデネパグ イソプロピルはMATE1、MATE2-K、OAT3、OCT1、OATP1B1、OATP1B3及びBSEP、オミデネパグはMATE2-K、OAT3、OATP1B1、OATP1B3及びP-gpの輸送活性に対する阻害が認められた。これらトランスポーターが、本剤と併用される可能性がある他の緑内障・高眼圧症治療点眼剤の輸送に関与するかを文献検索した結果、一部点眼剤がP-gpにより輸送されることを示す報告が存在した。本剤を申請用量で点眼し消化管腔内でオミデネパグに代謝されると仮定した場合、管腔内中のオミデネパグ濃度はP-gpに対する阻害活性値よりも極めて低い。また、0.0025% DE-117点眼液をヒトに点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度のC_{max}は著しく低く、主な眼内移行経路として知られている角膜にはP-gpタンパクが存在しないことから、眼局所においても本剤と併用が想定される可能性がある点眼剤及び及びその他P-gpに輸送される薬剤との薬物動態学的相互作用も生じる可能性は低いと考えられた。

以上、非臨床薬物動態試験によって、オミデネパグ イソプロピルは投与後速やかに加水分解を受け、主として活性体であるオミデネパグとして眼組織及び血漿中に存在し、さらに代謝されて速やかに生体から排泄されることが明らかとなった。また、反復点眼によりオミデネパグあるいはその代謝物の全身組織及び眼組織への蓄積性が低いことが明らかとなった。

2.4.5.3 毒性総括

カニクイザルの片眼に0.1% DE-117点眼液を30 μL/眼で単回点眼し、眼局所への影響を点眼5、30分、4時間及び6時間後にMcDonald-Shadduck法を用いた細隙灯顕微鏡検査により確認した。その結果、軽度の結膜充血が、点眼直後から全例で認められたが、点眼後6時間までにはすべて回復した。一般状態観察において、0.1% DE-117点眼液の投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。また、ラットに0.4、1.3及び4 mg/kgの用量でオミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与した結果、すべての投与群で軽度の軟便が主に投与1時間後から5時間後において一過性に観察された。軟便の認められた頻度は、用量に伴って増加した。この他に、全身の急性毒性を示唆する所見はみられなかった。

カニクイザルの片眼に0.003%、0.01%及び0.03% DE-117点眼液を1日1回、もしくは、0.03% DE-117点眼液を1日2回、13週間点眼した。その結果、DE-117の点眼に起因した変化は認められず、眼局所及び全身性の無毒性量は0.03%（60 μL/眼を、8時間間隔で1日2回。投与量:12 μg/kg/日）と考えられた。また、カニクイザルの片眼に0.003%及び0.01% DE-117点眼液を1日1回、39週間点眼した。その結果、DE-117の点眼に起因した毒性は認められず、眼局所及び全身性の無毒性量は0.01% （点眼液量：1日当たり30 μL/眼、投与量：1 μg/kg/日）と考えられた。これらサル反復点眼試験で認められた角膜厚の増加傾向は、投与期間に応じた増加ではなく、回復性を有しており、角膜内皮細胞密度の変化や病理組織学的検査において角膜の器質的変化は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

ラットに0.01、0.02、0.04、0.2及び1.0 mg/kg/日の用量でオミデネパグ イソプロピルを4週間皮下投与した結果、0.04 mg/kg以上の投与群で肝臓、腎臓あるいは甲状腺の腫大、病理変化として肝細胞核クロマチン増加、近位尿細管上皮内の好酸性物質の蓄積が認められた。また、1.0 mg/kg

では軟便がみられた。よって、無毒性量は 0.02 mg/kg/日と考えられた。また、ラットに 0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/日の用量でオミデネパグ イソプロピルを 13 週あるいは 26 週間皮下投与した結果、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因した変化は認められず、無毒性量はいずれの試験においても 0.03 mg/kg/日と考えられた。ラットに 4 週間皮下投与したときに認められた肝臓、腎臓あるいは甲状腺の腫大、肝細胞核クロマチン増加、近位尿細管上皮内の好酸性物質の蓄積については、臨床検査における肝機能や腎機能障害を示唆する変化がないこと、休薬による回復性が認められ且つ申請濃度と比較して十分な安全閾が見込まれることから、ヒトでの全身毒性上の懸念は非常に低いと考えられた。

細菌を用いた復帰突然変異試験並びにラット小核試験において、遺伝毒性は陰性であった。マウスリンフォーマ TK 試験において、直接法の短時間処理で陽性、連続処理で結果不明確、代謝活性化法の短時間処理で陰性であった。直接法の結果は、小コロニー出現率の増加により T-MF が増加したことによるものと考えられた。T-MF の有意な増加が認められなかった最高濃度は、申請濃度である 0.002%より、20 倍から 55 倍高い濃度であった。加えて、オミデネパグ イソプロピル及びその活性代謝物であるオミデネパグは眼局所に蓄積しないと推測されたことより、本試験の結果は、本剤点眼時の眼局所における遺伝毒性懸念を示すものではないと考えられた。

ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雄には交配前 4 週間、交配期間及び剖検前日まで（6 週間）、雌には交配前 2 週間、交配期間及び妊娠 6 日まで 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で、連日皮下投与した。その結果、親動物の死亡はみられず、1 mg/kg 群で軟便が認められた。また、すべてのオミデネパグ イソプロピル投与群に受胎能及び初期胚発生への影響はみられなかった。以上の結果より、本試験条件下における無毒性量は雌雄親動物について 0.1 mg/kg/日、受胎能及び初期胚について 1 mg/kg/日と考えられた。

ラット胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットに妊娠 6 日から 17 日の間、オミデネパグ イソプロピルを 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で皮下投与した。その結果、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる変化は認められず、母動物及び胎児の無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられた。ウサギ胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ウサギに妊娠 6 日から 18 日の間、オミデネパグ イソプロピルを 0.008、0.08 及び 0.8 mg/kg/日の用量で皮下投与した。その結果、0.8 mg/kg において、母動物に虹彩充血が認められたほか、死亡胚胎児数、着床後胚損失率の高値、生存胎児数及び胎児生存率の低値がみられた。以上の結果より、母動物及び胎児の無毒性量は 0.08 mg/kg/日と考えられた。

光安全性評価の初期評価として、オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグの吸収スペクトル検討を行ったところ、光安全性評価が必要とされる閾値を上回った。しかしながら、これまでに米国及び日本で実施したオミデネパグ イソプロピルの臨床試験において、光安全性との関連を疑わせる皮膚炎等は認められなかったことから、本点眼液使用時に光毒性が発現する懸念はないと考えられた。

以上の非臨床安全性試験成績から、DE-117 の点眼により特異的な有害作用はみられず、臨床使用上問題となる副作用を誘発する懸念は非常に低いと考えられた。

2.4.5.4 結論

オミデネパグ イソプロピルは、非プロスタグランジン骨格の低分子化合物で、選択的なEP2受容体作動薬であるオミデネパグのイソプロピルエステル体のプロドラッグであり、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進することにより眼圧下降作用を示すと考えられた。

すなわち，オミデネパグ イソプロピルは従来の作用機序とは異なるメカニズムによる眼圧下降を示すことから，既存薬との併用効果や薬剤選択肢の拡大など，有用性の高い薬剤となることが期待できる。また，点眼後のオミデネパグ イソプロピルは生体内で速やかに活性体のオミデネパクに加水分解された後，速やかに生体から排泄され、オミデネパグあるいはその代謝物の全身組織及び眼組織への蓄積性が低いと考えられた。更に非臨床試験の結果から，DE-117 点眼液は臨床使用で危惧すべき重篤な副作用が発現する可能性は低いと判断した。以上の非臨床試験成績から，DE-117 点眼液は，緑内障及び高眼圧症に対して有効かつ安全な薬剤であると判断した。

なお、オミデネパグ (omidenepag) に対し、WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC) から 2018 年 4 月 26 日付で暫定的に ATC コード* が付与され、抗緑内障薬の中で既存薬の作用機序とは異なる分類に割付された**。

2.4.6 参考文献一覧

(1) Flach AJ and Eliason JA. Topical prostaglandin E2 effects on normal human intraocular pressure. J Ocul Pharmacol. 1988; 4: 13-8.

(2) Gabelt BT, Hennes EA, Bendel MA, Constant CE, Okka M, and Kaufman PL. Prostaglandin subtype-selective and non-selective IOP-lowering comparison in monkeys. J Ocul Pharmacol Ther. 2009; 25: 1-8.

(3) [redacted]. Effects of UR-7276 on Potassium Currents in hERG Transfected CHO Cells. 試験番号 [redacted]022. 参天社内資料.

(4) [redacted]. UR-7276: Maximum Tolerated Dose and Preliminary Cardiovascular Pharmacology Study by Inhalation Administration to Beagle Dogs. 試験番号 [redacted]0004. 参天社内資料.

(5) Imaoka S, Yamada T, Hiroi T, Hayashi K, Sakaki T, Yabusaki Y, Funae Y. Multiple forms of human P450 expressed in Saccharomyces cerevisiae. Systematic characterization and comparison with those of the rat. Biochem Pharmacol. 1996; 51: 1041-50.

(6) Lee VH, Morimoto KW, Stratford RE Jr. Esterase distribution in the rabbit cornea and its implications in ocular drug bioavailability. Biopharm Drug Dispos. 1982; 3: 291-300.

---

* ATCコードは、WHOCCで管理されているコードであり、薬効、作用部位・器官および化学的特徴によって分類される医薬品の分類法である。

** omidenepagのATCコード：S01EX06 (S01EX: Other antiglaucoma preparations)
FP受容体作動薬のATCコード：S01EExx (S01EE: Prostaglandin analogues)
WHOCCのウェブサイト：https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/

(7) Zhang T, Xiang CD, Gale D, Carreiro S, Wu EY, Zhang EY. Drug transporter and cytochrome P450 mRNA expression in human ocular barriers: Implications for ocular drug disposition. Drug Metab Dispos. 2008; 36: 1300-7.

(8) Mudie DM, Murray K, Hoad CL, Pritchard SE, Garnett MC, Amidon GL, et al. Quantification of gastrointestinal liquid volumes and distribution following a 240 mL dose of water in the fasted state. Mol Pharm. 2014; 11: 3039-47.

(9) Hariharan S, Minocha M, Mishra GP, Pal D, Krishna R, Mitra AK. Interaction of ocular hypotensive agents (PGF2 α analogs-bimatoprost, latanoprost, and travoprost) with MDR efflux pumps on the rabbit cornea.; J Ocul Pharmacol Ther. 2009; 25: 487-97.

(10) Siest G, Jeannesson E, Visvikis-Siest S. Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs.;Clin Chim Acta. 2007; 381: 26-31.

(11) Terao T, Hisanaga E, Sai Y, Tamai I, Tsuji A. Active secretion of drugs from the small intestinal epithelium in rats by P-glycoprotein functioning as an absorption barrier. J Pharm Pharmacol. 1996; 48: 1083-9.

(12) Shell JW. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. Surv Ophthalmol. 1982; 26: 207-18.

(13) Doane MG, Jensen AD, Dohlman CH. Penetration routes of topically applied eye medications. Am J Ophthalmol. 1978; 85: 383-6.

(14) Becker U, Ehrhardt C, Daum N, Baldes C, Schaefer UF, Ruprecht KW, et al. Expression of ABC-transporters in human corneal tissue and the transformed cell line, HCE-T. J Ocul Pharmacol Ther. 2007; 23: 172-81.

(15) Kirkland DJ, Müller L. Interpretation of the biological relevance of genotoxicity test results: the importance of thresholds. Mutat Res. 2000; 464:137-47.

(16) 品質保証書：宇部興産株式会社にて実施した紫外線-可視光における吸収スペクトル測定結果. 参天社内資料.