アイラミド配合懸濁性点眼液

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

千寿製薬株式会社

目 次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 4
2.6.4.3.1 単回点眼投与時の血漿又は血液中濃度推移 4
2.6.4.3.2 単回点眼投与時の房水中濃度推移 6
2.6.4.4 分布 8
2.6.4.5 代謝 8
2.6.4.6 排泄 8
2.6.4.7 薬物動態学的相互作用 8
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 8
2.6.4.9 考察及び結論 9
2.6.4.10 図表 9
2.6.4.11 参考文献 9

2.6.4 薬物動態試験の概要文

本項で使用した用語及び略号一覧を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1　用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
AUC_{0-t}	時間 0 から最終測定可能時間 t 時間までの薬物濃度－時間曲線下面積
C_{max}	最高濃度
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
T_{max}	最高濃度到達時間
0.1% BMD/1% BZM 点眼剤	0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤
0.1% BMD 点眼剤	0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤（アイファガン®点眼液 0.1%）
1% BZM 点眼剤	1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤（エイゾプト®懸濁性点眼液 1%）

2.6.4.1 まとめ

0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤（又は本剤）の有効成分は、それぞれ0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び1%ブリンゾラミド懸濁性点眼剤として既に承認、上市されている。本剤の申請を行うにあたり、ブリモニジン及びブリンゾラミドの体内動態及び代謝に関する特徴は既に明らかになっていることから、ウサギを用いて本剤を点眼投与したときの全身及び房水移行を評価した。

有色ウサギに本剤を単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジン及び血液中ブリンゾラミド濃度を、各単剤（0.1% BMD 点眼剤又は 1% BZM 点眼剤）を単回点眼投与したときと比較した。同様に、単回点眼投与したときの房水中ブリモニジン及びブリンゾラミド濃度についても本剤と各単剤で比較した。血漿中ブリモニジン及び血液中ブリンゾラミド濃度並びに房水中ブリモニジン及びブリンゾラミド濃度は、いずれも本剤と各単剤で同程度であった。

2.6.4.2 分析法

ウサギ血漿中ブリモニジン及び血液中ブリンゾラミド濃度、並びに房水中ブリモニジン及びブリンゾラミド濃度の分析法を表 2.6.4-2 に示した。

表 2.6.4-2　ウサギ血漿中ブリモニジン及び血液中ブリンゾラミド濃度、並びに房水中ブリモニジン及びブリンゾラミド濃度の分析法の要約

試料	前処理	測定法	分析対象物質	定量下限値	CTD における記載箇所
血漿	固相抽出	LC/MS/MS	ブリモニジン	2 pg/mL	4.2.2.1-1
血液	固相抽出	HPLC	ブリンゾラミド	0.1 μg/mL	4.2.2.1-2
房水	なし	LC/MS/MS	ブリモニジン	0.04 ng/mL	4.2.2.1-3
			ブリンゾラミド	0.5 ng/mL	

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回点眼投与時の血漿又は血液中濃度推移

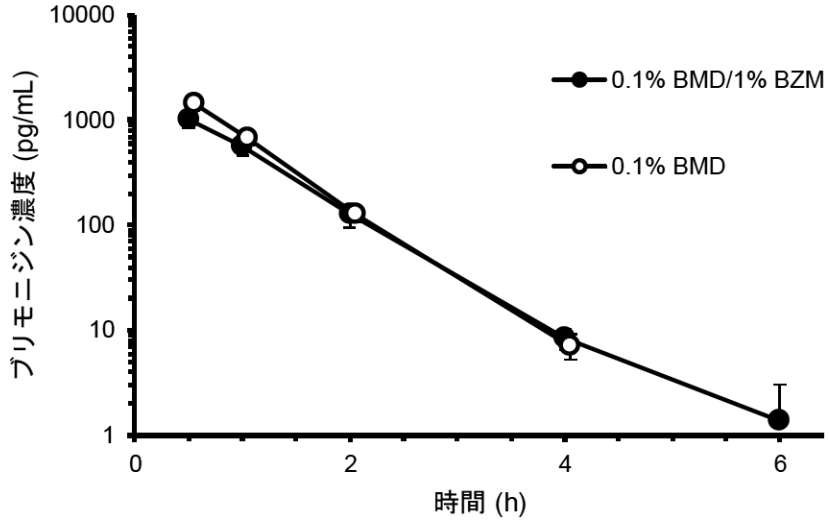
……4.2.2.2-1

雄性有色ウサギの片眼に 0.1% BMD/1% BZM 点眼剤、0.1% BMD 点眼剤又は 1% BZM 点眼剤を、それぞれ 30 μL 単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジン及び血液中ブリンゾラミド濃度を測定した。

0.1% BMD/1% BZM 点眼剤又は 0.1% BMD 点眼剤を点眼投与したときの血漿中ブリモニジン濃度は、いずれも投与後 0.5 時間に C_{max} に到達し、その後速やかに低下した。（図 2.6.4-1 及び表 2.6.4-3）。0.1% BMD/1% BZM 点眼剤を点眼投与したときの血漿中ブリモニジンの C_{max} は、0.1% BMD 点眼剤を点眼投与したときの 0.7 倍とやや低値を示したものの、AUC_{0-6} は 0.8 倍であり製剤間で差はないと判断した。

0.1% BMD/1% BZM 点眼剤又は 1% BZM 点眼剤を点眼投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度は、いずれも投与後 24 時間に C_{max} に到達し、その後緩やかに低下した（図 2.6.4-2 及び表 2.6.4-4）。0.1% BMD/1% BZM 点眼剤を点眼投与したときの血液中ブリンゾラミドの C_{max} 及び AUC_{0-672} はいずれも 1% BZM 点眼剤を点眼投与したときの 1.1 倍であり製剤間で差はなかった。

図 2.6.4-1　有色ウサギに 0.1% BMD/1% BZM 点眼剤又は 0.1% BMD 点眼剤を単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジン濃度推移



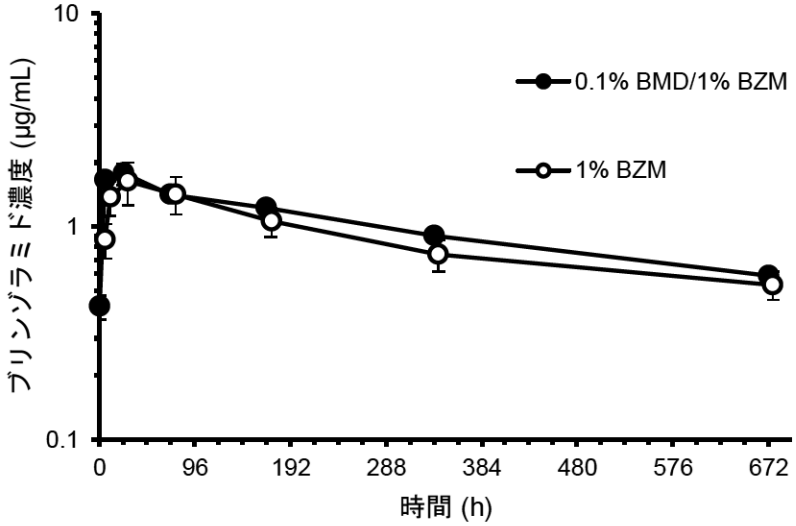
平均値±標準偏差（n=3−4）
定量下限値：2 pg/mL
0.1% BMD 点眼剤のデータをずらして表示した。

表 2.6.4-3　有色ウサギに 0.1% BMD/1% BZM 点眼剤又は 0.1% BMD 点眼剤を単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジンの薬物動態パラメータ

投与検体	T_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}6}$ (pg·h/mL)
0.1% BMD/1% BZM	0.500±0.000	1020±180	1140±130
0.1% BMD	0.500±0.000	1420±160	1420±180

平均値±標準偏差（n=3-4）

図 2.6.4-2　有色ウサギに 0.1% BMD/1% BZM 点眼剤又は 1% BZM 点眼剤を単回点眼投与したときの血液中ブリンゾラミド濃度推移



平均値±標準偏差（n=4）
1% BZM 点眼剤のデータをずらして表示した。

表 2.6.4-4　有色ウサギに 0.1% BMD/1% BZM 点眼剤又は 1% BZM 点眼剤を単回点眼投与したときの血液中ブリンゾラミドの薬物動態パラメータ

投与検体	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}672}$ (μg·h/mL)
0.1% BMD/1% BZM	24.0±0.0	1.77±0.20	668±34
1% BZM	24.0±0.0	1.62±0.36	589±101

平均値±標準偏差（n=4）

2.6.4.3.2　単回点眼投与時の房水中濃度推移

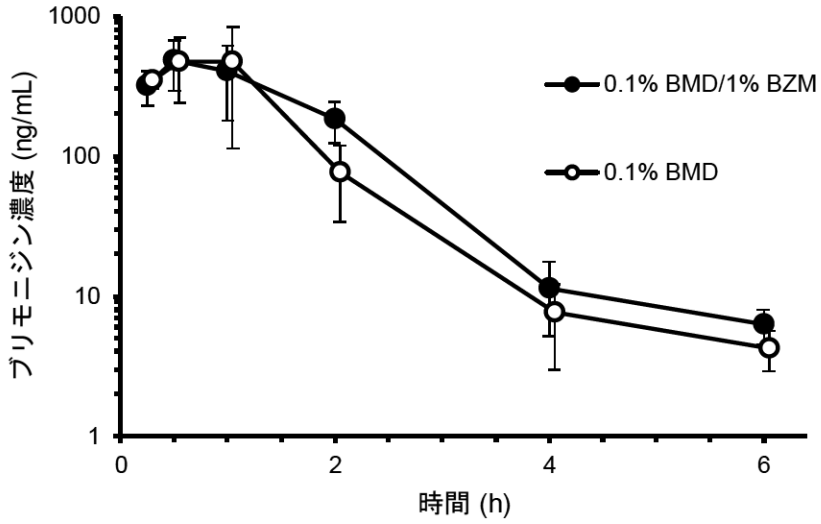
……4.2.2.2-1

雄性有色ウサギの片眼に 0.1% BMD/1% BZM 点眼剤、0.1% BMD 点眼剤又は 1% BZM 点眼剤を、それぞれ 30 μL 単回点眼投与したときの房水中ブリモニジン及びブリンゾラミド濃度を測定した。

0.1% BMD/1% BZM 点眼剤を点眼投与したときの房水中ブリモニジン濃度は、投与後 0.5 時間に C_{max} に到達し、その後速やかに低下した（図 2.6.4-3 及び表 2.6.4-5）。0.1% BMD 点眼剤を点眼投与したときの T_{max} は投与後 1 時間とわずかに異なるものの、その後は速やかに低下し、0.1% BMD/1% BZM 点眼剤と同様の推移を示した。0.1% BMD/1% BZM 点眼剤を点眼投与したときの房水中ブリモニジンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}6}$ は、0.1% BMD 点眼剤を点眼投与したときのそれぞれ 1.0 及び 1.2 倍であり、製剤間で差はなかった。

0.1% BMD/1% BZM 点眼剤又は 1% BZM 点眼剤を点眼投与したときの房水中ブリンゾラミド濃度は、いずれも投与後 1 時間に C_{max} に到達し、その後速やかに低下した（図 2.6.4-4 及び表 2.6.4-6）。0.1% BMD/1% BZM 点眼剤を点眼投与したときの房水中ブリンゾラミドの C_{max} は、1% BZM 点眼剤を点眼投与したときの 0.6 倍とやや低値を示したが、$AUC_{0\text{-}6}$ は 0.9 倍であり製剤間で差はないと判断した。

図 2.6.4-3　有色ウサギに 0.1% BMD/1% BZM 点眼剤又は 0.1% BMD 点眼剤を単回点眼投与したときの房水中ブリモニジン濃度推移



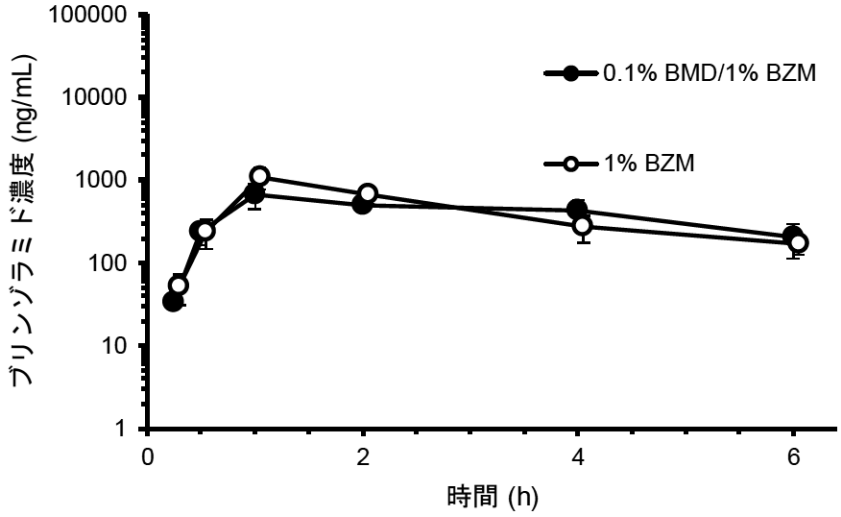
平均値±標準偏差（n=4 eyes）
0.1% BMD 点眼剤のデータをずらして表示した。

表 2.6.4-5　有色ウサギに 0.1% BMD/1% BZM 点眼剤又は 0.1% BMD 点眼剤を単回点眼投与したときの房水中ブリモニジンの薬物動態パラメータ

投与検体	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}6}$ (ng·h/mL)
0.1% BMD/1% BZM	0.50	481±189	862±101
0.1% BMD	1.0	472±359	748±145

C_{max} は平均値±標準偏差、$AUC_{0\text{-}6}$ は平均値±標準誤差で表示（n=4 eyes）

図 2.6.4-4　有色ウサギに 0.1% BMD/1% BZM 点眼剤又は 1% BZM 点眼剤を単回点眼投与したときの房水中ブリンゾラミド濃度推移



平均値±標準偏差（n=4 eyes）
1% BZM 点眼剤のデータをずらして表示した。

表 2.6.4-6　有色ウサギに 0.1% BMD/1% BZM 点眼剤又は 1% BZM 点眼剤を単回点眼投与したときの房水中ブリンゾラミドの薬物動態パラメータ

投与検体	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}6}$ (ng·h/mL)
0.1% BMD/1% BZM	1.0	671±232	2400±190
1% BZM	1.0	1100±310	2630±190

C_{max} は平均値±標準偏差、$AUC_{0\text{-}6}$ は平均値±標準誤差で表示（n=4 eyes）

2.6.4.4　分布

該当資料なし

2.6.4.5　代謝

該当資料なし

2.6.4.6　排泄

該当資料なし

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当資料なし

2.6.4.9 考察及び結論

ウサギに本剤を単回点眼投与したときの血漿中ブリモニジン及び血液中ブリンゾラミド濃度は、各単剤を単回点眼投与したときと同程度であった。また、本剤を単回点眼投与したときの房水中ブリモニジン及びブリンゾラミド濃度は、各単剤を単回点眼投与したときと同程度であった。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した

2.6.4.11 参考文献

該当資料なし