

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

二環式プロスタグランジン誘導体
緑内障・高眼圧症治療剤

セペタプロスト点眼液

処方箋医薬品^{注)}セタネオ[®]点眼液0.002%SETANEO[®] ophthalmic solution

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1mL中、セペタプロスト20μg含有
一般名	和名:セペタプロスト(JAN) 洋名:Sepetaprost(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2025年8月25日 薬価基準収載年月日:2025年10月22日 販売開始年月日:2025年10月23日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL:0120-921-839 06-7664-8624 受付時間:9時～17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2025年10月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(01)14987084318463
セタネオ点眼液0.002%

「添文ナビ(アプリ)」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文を閲覧いただけます。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。

これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII.

備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 薬理作用	25
VII. 薬物動態に関する項目	32
1. 血中濃度の推移	32
2. 薬物速度論的パラメータ	32
3. 母集団（ポピュレーション）解析	32
4. 吸収	32

5. 分布	33
6. 代謝	35
7. 排泄	36
8. トランスポーターに関する情報	36
9. 透析等による除去率	37
10. 特定の背景を有する患者	37
11. その他	37
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	38
1. 警告内容とその理由	38
2. 禁忌内容とその理由	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
7. 相互作用	40
8. 副作用	40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	- 42 -
10. 過量投与	42
11. 適用上の注意	42
12. その他の注意	42
IX. 非臨床試験に関する項目	43
1. 薬理試験	43
2. 毒性試験	44
X. 管理的事項に関する項目	47
1. 規制区分	47
2. 有効期間	47
3. 包装状態での貯法	47
4. 取扱い上の注意	47
5. 患者向け資材	47
6. 同一成分・同効薬	47
7. 国際誕生年月日	47
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	47
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
11. 再審査期間	48
12. 投薬期間制限に関する情報	48
13. 各種コード	48
14. 保険給付上の注意	48
XI. 文献	49
1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	50
XII. 参考資料	51
1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	51
XIII. 備考	52
1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	52
2. その他の関連資料	52

略 語 表

略語又は用語	略さない表現又は定義
AUC	Area under the concentration-time curve(濃度-時間曲線下面積)
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from zero to infinity(投与後0時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積)
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from zero to the last measurable concentration(投与後0時間から測定できた最終時点までの濃度-時間曲線下面積)
BCRP	Breast cancer resistant protein(乳癌耐性蛋白)
C _{max}	Maximum concentration(最高濃度)
EC ₅₀	Half maximal effective concentration(50%有効濃度)
EP1受容体	Prostaglandin E ₂ receptor EP1 subtype(プロスタグランジンE ₂ 受容体EP1サブタイプ)
EP3受容体	Prostaglandin E ₂ receptor EP3 subtype(プロスタグランジンE ₂ 受容体EP3サブタイプ)
FP受容体	Prostaglandin F _{2α} receptor(プロスタグランジンF _{2α} 受容体)
hERG	human ether-a-go-go related gene
HEK293細胞	Human embryonic kidney 293細胞
³ H-セベタプロスト	セベタプロストのトリチウム標識体
³ H-ONO-AG-367	セベタプロストの活性代謝物のトリチウム標識体
K _i	Inhibitory constant(阻害定数)
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion protein 2K
MMRM	Mixed-effects Model for Repeated Measures(経時測定データに対する混合効果モデル)
NC	Not calculated(算出せず)
OAG	Open-angle glaucoma(開放隅角緑内障)
OAT1	Organic anion transporter 1(有機アニオントランスポーター1)
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)
OCT2	Organic cation transporter 2(有機カチオントランスポーター2)
OHT	Ocular Hypertension(高眼圧症)
ONO-9054	セベタプロスト(ONO-9054 は導入元である小野薬品工業株式会社における開発コード)
ONO-AG-367	セベタプロストの活性代謝物
ONO-AG-450	セベタプロストの活性代謝物のβ酸化体
PK	Pharmacokinetics(ファーマコキネティクス)
POAG	Primary open-angle glaucoma(原発開放隅角緑内障)
T _{1/2}	Elimination half-life(消失半減期)
T _{max}	Time to reach maximum concentration(最高濃度到達時間)
TP受容体	Thromboxane A ₂ receptor(トロンボキサンA ₂ 受容体)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

緑内障は、「視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」(緑内障診療ガイドライン)^{A)}と定義されている。緑内障により視野障害が進行すると最終的には失明に至る可能性があり、本邦においても緑内障は失明原因の第1位となっている^{B)}。

緑内障の視野障害の進行を抑制するためのエビデンスに基づく唯一確実な治療法は眼圧下降であり^{C-E)}、眼圧下降薬による治療が主体となっている。現在の緑内障治療薬には、房水産生を抑制するβ遮断薬及び炭酸脱水酵素阻害薬(CAI)、房水流出を促進するFP受容体作動薬、EP2受容体作動薬、ROCK阻害薬及びα1遮断薬、ぶどう膜強膜からの房水流出を促進及び房水産生を抑制するαβ遮断薬及びα2作動薬があり、第一選択薬としてはFP受容体作動薬やβ遮断薬、EP2受容体作動薬が主に使用されている^{F)}。

本邦の緑内障診療ガイドラインでは、原発開放隅角緑内障の治療方針として「薬物治療は眼圧下降点眼薬の単剤(単薬)療法から開始し、有効性が確認されない場合には他剤に変更し、有効性が十分でない場合には多剤併用(配合点眼薬を含む)を行う^{F)}」ことが挙げられているが、薬剤選択に際しては治療抵抗性患者や投与禁忌患者の存在、副作用の発現などに留意する必要がある。また、多剤併用療法においては、点眼回数の増加に伴う副作用の増加、アドヒアランスやQOLの低下につながる可能性にも配慮が必要である。これらのことから、新たな作用機序による強力な眼圧下降作用を有する眼圧下降薬の登場が望まれている。

本剤：セタネオ®点眼液0.002%(一般名：セペタプロスト点眼液)は、有効成分としてセペタプロストを含有する水性点眼剤である。セペタプロストはプロドラッグであり、点眼後は主に角膜中で速やかに加水分解され、活性代謝物がFP及びEP3受容体に対して結合、刺激することで眼圧下降作用を示すと考えられる。

参天製薬は、新たな作用機序による眼圧下降点眼薬の選択肢として、2016年3月に小野薬品工業株式会社より本薬剤を導入し、2025年8月に「緑内障、高眼圧症」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

A) 緑内障診療ガイドライン(第5版). 日本眼科学会雑誌. 2022; 126(2): 96.

B) Morizane Y, et al. Jpn J Ophthalmol. 2019; 63: 26-33.

C) The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol. 2000; 130(4): 429-40.

D) Kass MA, et al. Arch Ophthalmol. 2002; 120(6): 701-13.

E) Leske MC, et al. Arch Ophthalmol. 2003; 121(1): 48-56.

F) 緑内障診療ガイドライン(第5版). 日本眼科学会雑誌. 2022; 126(2): 120.

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、有効成分としてセペタプロストを含有する緑内障・高眼圧症治療薬である。セペタプロストはプロドラッグであり、点眼後は主に角膜中で速やかに加水分解され、FP及びEP3受容体に対して結合、刺激することで眼圧下降作用を示すと考えられる。

(VI.2.(1)作用部位・作用機序 の項参照)

2. 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象として本剤のラタノプロスト点眼液に対する非劣性を検証した第III相検証試験において、主要評価項目である投与後4週におけるベースラインからの平均日中眼圧*変化量における本剤群のラタノプロスト点眼液群に対する非劣性[投与群間差(本剤群－ラタノプロスト点眼液群)の両側95%信頼区間の上側限界が1.5mmHg以下]が検証された。[検証的解析結果、治療、来院、及び治療と来院の相互作用を固定効果、ベースライン時の日中眼圧を共変量としたMMRM]

※ 9時、13時、17時の3時点の眼圧の平均

(V.5.(4).1).②比較試験 の項参照)

3. 開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象として本剤単剤又は0.5%チモロール点眼液との併用療法の長期投与（52週間）の安全性及び有効性を検討した第Ⅲ相長期投与試験において、各観察時点におけるベースラインからの平均日中眼圧*変化量は、投与後2週から投与後52週のすべての観察時点において統計的に有意な眼圧下降（ $p < 0.0001$ 、名目上の p 値、対応のある t 検定）を示した。

※ 9時、13時、17時の3時点の眼圧の平均

（V.5.(4). 2)安全性試験 の項参照）

4. 重大な副作用として、虹彩色素沈着（0.3%）が認められた。

また、主な副作用（5%以上）として、結膜充血、睫毛の異常（睫毛が長く、太く、多くなる等）、眼瞼部多毛が認められた。

（Ⅷ.8副作用 の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	有	（「I.6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	該当資料なし
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

（2025年10月22日時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画書を策定の上、適切に実施すること。（「I.6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
虹彩色素沈着	黄斑浮腫	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

有効性に関する調査・試験の計画の概要 なし	
--------------------------	--

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セタネオ[®]点眼液 0.002%

(2) 洋名

SETANEO[®] ophthalmic solution 0.002%

(3) 名称の由来

セペタプロスト+ネオ (Sepetaprost + Neo:ギリシャ語で”新しい”の意味)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

セペタプロスト (JAN)

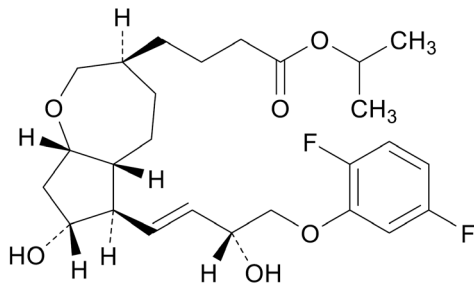
(2) 洋名(命名法)

Sepetaprost (JAN)

(3) ステム

プロスタグランジン: -prost

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₆H₃₆F₂O₆

分子量: 482.56

5. 化学名(命名法)又は本質

Propan-2-yl 4-{{(3*S*,5*aR*,6*R*,7*R*,8*aS*)-6-[(1*E*,3*R*)-4-(2,5-difluorophenoxy)-3-hydroxybut-1-en-1-yl]-7-hydroxyoctahydro-2*H*-cyclopenta[*b*]oxepin-3-yl}}butanoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

企業コード又は研究所コード: DE-126, STN1012600, ONO-9054, OS23000 又は IIS

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末又は粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	局方の溶解性表現
メタノール	極めて溶けやすい
1-メチル-2-ピロリジノン	溶けやすい
1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン	溶けやすい
エタノール(99.5)	溶けやすい
アセトニトリル	溶けやすい
酢酸エチル	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
水	ほとんど溶けない

(20°C±5°C)

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 81°C

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

4.19(水と 1-オクタノールの混合系)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -16.7° (c = 0.010g/mL、メタノール、層長100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	24 ヶ月 (継続試験中)	ポリエチレン袋	規格内
加速試験		40°C/75%RH	6 ヶ月		規格内
苛 酷 試 験	温度	60°C	4 週	ガラス容器	規格内
	湿度	40°C/75%RH	4 週	ガラス容器、開放	規格内
	光	25°C	120 万 lx・hr*	ガラス容器	規格内

試験項目：性状、確認試験 純度試験、水分、定量

※：総照度120万lx・hr及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m²

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〈確認試験法〉

紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

赤外吸収スペクトル測定法

参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

〈定量法〉

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明、無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 6.2～6.8

浸透圧比: 0.9～1.1

(5) その他

特になし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	セタネオ点眼液 0.002%
有効成分	1mL中セベタプロスト20 μ g
添加剤	ポリソルベート 80、D-マンニトール、クエン酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、エデト酸ナトリウム水和物、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

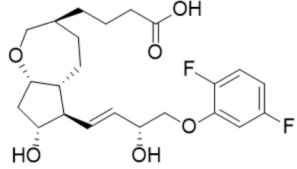
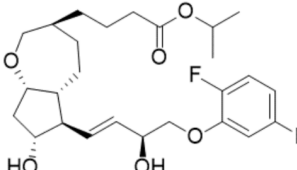
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤中の主分解生成物は、セベタプロストが加水分解して生成した OS23004 であるが、構造活性相関研究において潜在的な発がん性の懸念を示す警告構造がないことが確認されている。OS24100 は、原薬製造工程の副生成物であり、同様に潜在的な発がん性の懸念を示す警告構造がないことが確認されている。

略称	由来	構造
OS23004	製剤中の分解生成物	
OS24100	原薬製造工程の副生成物	

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃、40% RH	24ヵ月 (継続試験中)	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※1}	
加速試験	40℃、25% RH 以下	6ヵ月	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※1}	
苛酷試験	光	25℃、成り行き湿度	120万 lx・hr ^{※3}	点眼容器 (シュリンクラベルあり、箱なし)	規格内 ^{※2}
	温度	60℃、成り行き湿度	4週	最終製品(箱入り)	規格内 ^{※2}

※1 測定項目: 性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、純度試験(類縁物質)、含量、無菌

※2 測定項目: 性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、純度試験(類縁物質)、含量

※3 総照度120万 lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m²以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

—

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼容器: 2.5mL×10本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

点眼容器：ポリプロピレン、キャップ：ポリエチレン、ラベル：ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

本剤は 5mL 用プラスチック点眼容器に 2.5mL 充填している。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

緑内障、高眼圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1回1滴、1日1回点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (4). 1). ① 無作為化並行用量反応試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈評価資料〉

試験名	デザイン (投与期間)	被験薬及び対照薬	対象及び症例数	目的
第I相PK試験	非遮蔽、単群試験 (7日)	・本剤 (1回1滴、1日1回、両眼点眼)	健康成人男性 日本人: 8例	薬物動態の検討
国際共同後期 第II相試験	評価者遮蔽、 並行群間比較試験 (3ヵ月*)	・0.0005%, 0.001%, 0.002% (本剤), 0.003% セパタプロスト点眼液 ・プラセボ点眼液 ・0.005% ラタノプロスト点眼液 (以上、1回1滴、1日1回、両眼点眼)	POAG、OHT 日本人/非日本人: 241例 (うち日本人: 114例)	至適用量の検討
第III相 検証試験	評価者遮蔽、 並行群間比較試験 (3ヵ月)	・本剤 ・0.005% ラタノプロスト点眼液 (以上、1回1滴、1日1回、両眼点眼)	POAG、OHT 日本人: 325例	0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性の検証
第III相 長期投与試験	オープン試験 (12ヵ月)	・本剤 (1回1滴、1日1回、両眼点眼) ・本剤+0.5% チモロール点眼液併用 (1回1滴、1日2回、両眼点眼)	OAG、OHT 日本人: 131例	長期点眼時の安全性、有効性の検討

*: プラセボ点眼液は6週間点眼後、0.003%セパタプロスト点眼液に切り替え

〈参考資料〉

試験名	デザイン (投与期間)	被験薬及び対照薬	対象及び症例数	目的
第I相試験	二重遮蔽、 プラセボ対照、 単回用量漸増試験 (1日)	・0.00003%,0.0001%,0.0003%, 0.001%,0.002%(本剤),0.003% セパタプロスト点眼液 ・プラセボ点眼液 (以上、1回1滴、1日1回、両眼点眼)	健康成人男女 非日本人:48例	安全性と忍容性の評価
後期第I相試験	Part 1(単回投与/ 反復投与): 二重遮蔽、 プラセボ対照、 用量漸増試験 (1日、14日)	・0.0003%,0.001%,0.002%(本剤), 0.003%セパタプロスト点眼液 ・プラセボ点眼液 (以上、1回1滴、1日1回、両眼点眼)	OAG、OHT 非日本人:48例	薬物動態及び至適用量 の検討
	Part 2: 二重遮蔽、 朝点眼/夜点眼のク ロスオーバー試験 (14日×2期)	・0.003%セパタプロスト点眼液 (1回1滴、1日1回、両眼点眼)	OAG、OHT 非日本人:12例	
第II相試験	並行群間、 二重遮蔽、 実薬対照試験 (28日)	・0.003%セパタプロスト点眼液 ・0.005%ラタノプロスト点眼液 (以上、1回1滴、1日1回、両眼点眼)	OAG、OHT 非日本人:123例	0.005%ラタノプロスト点 眼液を対照にした安全 性、有効性の検討
第II相試験	並行群間、 評価者遮蔽、 実薬対照試験 (3ヵ月)	・本剤(防腐剤不含製剤) ・0.005%ラタノプロスト点眼液 (以上、1回1滴、1日1回、両眼点眼)	POAG、OHT 非日本人:33例	0.005%ラタノプロスト点 眼液を対照にした有効 性の検討
後期第II相試験	並行群間、 二重遮蔽、 実薬対照試験 (3ヵ月)	・本剤 ・プラセボ点眼液 (以上、1回1滴、1日1回、両眼点眼) ・0.5%チモロール点眼液 (1回1滴、1日2回、両眼点眼)	POAG、OHT 非日本人:323例	0.5%チモロール点眼液 に対する非劣性の検討

(2) 臨床薬理試験

第I相 PK 試験¹⁾

健康成人男性 8 例(日本人)に、本剤を反復点眼(1回1滴、1日1回、7日間、両眼点眼)したときの血漿中セパタプロスト、及びその活性代謝物である ONO-AG-367 濃度を測定し、薬物動態パラメータを評価した。

その結果、血漿中セパタプロスト濃度は、すべての被験者及び測定時点において定量下限(5.00 pg/mL)未満であった。血漿中 ONO-AG-367 濃度は、1日目の点眼後約 10 分に 16.0 pg/mL、7日目では点眼後約 10 分に 11.5 pg/mL で C_{max} に達し、その後、24~30 分の T_{1/2} で減少した。

点眼 1 日目及び 7 日目における C_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}、T_{max} 及び T_{1/2} に明確な差は認められず、反復点眼による血漿中 ONO-AG-367 の蓄積はないと考えられた。

副作用は、結膜充血(8/8 例)、点状角膜炎(1/8 例)が認められたが、いずれも軽度で、無処置にて回復した。また、バイタルサイン(血圧及び脈拍数)、心電図検査及び眼科的検査(眼圧、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、視力検査)について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。以上より、本剤の安全性、忍容性に問題はないと考えられた。

健康成人(日本人)に本剤を反復点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

測定日	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h) ^{a)}	T _{1/2} (h)	AUC _{inf} (pg·h/mL)	AUC _{last} (pg·h/mL)
1 日目	16.0±4.58	0.17 (0.17, 0.33)	0.51±0.12	11.9±3.29	10.8±3.06
7 日目	11.5±3.38	0.17 (0.08, 0.33)	0.40±0.17	6.91±2.17	6.04±1.97

平均値±標準偏差、a) 中央値(最小値,最大値)

(3) 用量反応探索試験

＜参考＞後期第 I 相試験^{2),3)}

本試験は 2 つの Part からなり、高眼圧症又は軽度の開放隅角緑内障患者 60 例を対象に、安全性と有効性を評価するために実施した。Part1 では、48 例の被験者を対象に、セパタプロスト点眼液の 4 濃度 (0.0003%、0.001%、0.002%もしくは 0.003%) とプラセボ点眼液を比較した。その結果、単回投与後後の眼圧下降作用は投与濃度に比例し、14 日間の投与後においてすべての濃度でプラセボより眼圧が低下していた。Part2 では、0.003%セパタプロスト点眼液の 14 日間の朝 7 時点眼と夜 19 時点眼の忍容性及び有効性を比較するために、12 例の被験者を対象に 2 群クロスオーバー試験を実施した。その結果、セパタプロスト点眼液は全身性及び眼局所レベルで良好な忍容性を示した。

ONO-AG-367 の全身曝露量は、概ね用量に比例して増加し、14 日間の投与後に蓄積は見られなかった。0.003%セパタプロスト点眼液の単回及び反復投与で、朝点眼及び夜点眼には薬物動態の差は見られなかった。

本試験の両 Part の結果より、高眼圧症又は軽度の開放隅角緑内障患者において 14 日間のセパタプロスト点眼液の 1 日 1 回点眼はプラセボ点眼液と比較して眼圧下降作用を有し、その効果が 24 時間以上持続することが示唆された。

＜参考＞第 II 相試験⁴⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 (非日本人 33 例) を対象に、0.005%ラタノプロスト点眼液を対照にした 0.002%セパタプロスト点眼液*1 の有効性及び安全性を評価する目的で試験を実施した。

セパタプロスト点眼液*1 及びラタノプロスト点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヶ月間、両眼に点眼した。

その結果、点眼後 3 ヶ月における平均 24 時間眼圧*2 は、ラタノプロスト点眼液群に比べ、セパタプロスト点眼液群で低値を示した。また、点眼後 3 ヶ月における平均日中眼圧*3 及び平均夜間眼圧*4 の群間差 (セパタプロスト点眼液群 - ラタノプロスト点眼液群) は、平均夜間眼圧の変化量がラタノプロストよりも低い数値を示した

安全性の懸念を示す所見は認められなかった。

*1: 本試験で使用したセパタプロスト点眼液は防腐剤不含製剤であり、本邦で承認された製剤とは異なる

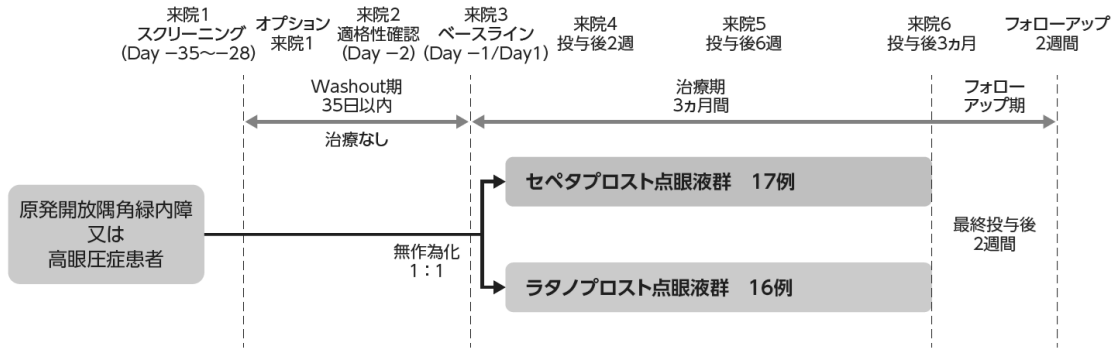
*2: 前夜 20 時における最終点眼後、4 時間 (24 時)、8 時間 (4 時)、12 時間 (8 時)、16 時間 (12 時)、20 時間 (16 時)、24 時間 (20 時) の 7 時点の眼圧の平均

*3: 8 時、12 時、16 時、20 時の 4 時点の眼圧の平均

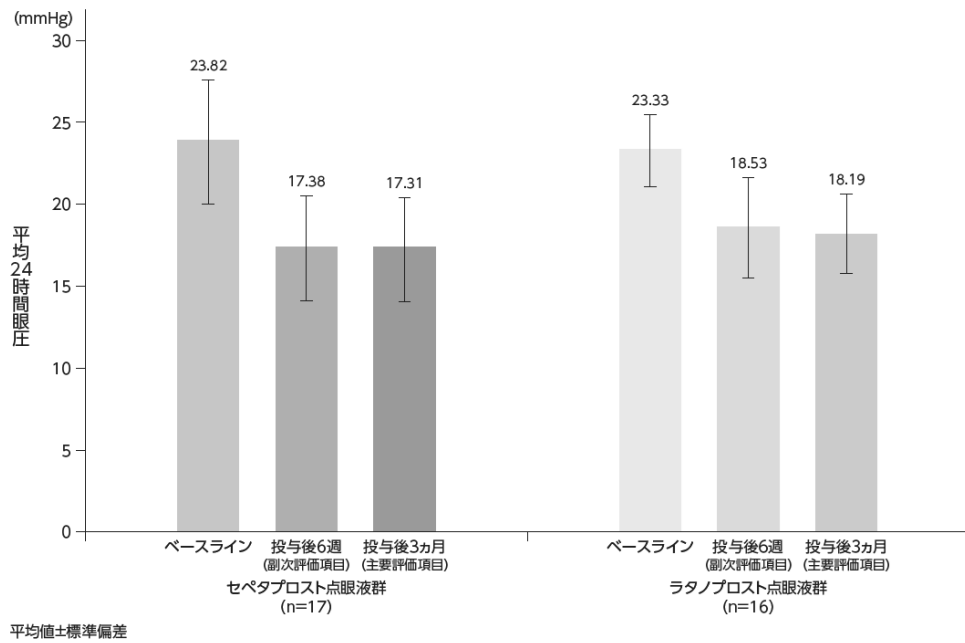
*4: 24 時及び 4 時の 2 時点の眼圧の平均

(次ページへ続く)

目的: 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としたセパタプロスト点眼液のラタノプロスト点眼液を対照にした有効性の検討

試験デザイン	多施設共同無作為化評価者遮蔽実薬対照並行群間比較試験
対象	<p>両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者、あるいは片眼が原発開放隅角緑内障、他眼が高眼圧症の患者 (33 例、非日本人)</p> <p>内訳: セパタプロスト点眼液群: 17 例、ラタノプロスト点眼液群: 16 例</p> <p>眼圧に関する組み入れ基準は、適格性確認 (来院 2) 時のすべての眼圧測定時点 (8 時、12 時、16 時) の眼圧が少なくともいずれか一方の眼 (同一眼) が 22mmHg 以上であり、両眼とも 34mmHg 以下であるとした。</p>
試験方法	<p>ウォッシュアウト後、2群に無作為に割付け、評価者遮蔽下で、1回1滴、1日1回 (20時)、3ヵ月間両眼に点眼した。</p>  <p>※眼圧検査はスクリーニング時、Washout時、適格性確認時 (8時、12時、16時)、ベースライン時及び6週 (前日20時、24時、4時、8時、12時、16時、20時)、点眼後2週 (8時、12時)、3ヵ月時 (前日20時、24時、4時、8時、12時、16時、20時、翌日8時、14時、20時) に実施した。起床時 (8時、12時、16時、20時) にはゴールドマン圧平眼圧計測定を、就寝時 (24時、4時) にはパーキンス眼圧計測定を仰臥位で行った。</p>
評価項目	<p>■有効性</p> <p>〈主要評価項目〉</p> <p>点眼後 3 ヶ月における平均 24 時間眼圧</p> <p>(平均 24 時間眼圧: 前夜 20 時における最終点眼後、4 時間 (24 時)、8 時間 (4 時)、12 時間 (8 時)、16 時間 (12 時)、20 時間 (16 時)、24 時間 (20 時) の 7 時点の眼圧の平均)</p> <p>〈副次評価項目〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 点眼後 6 週における平均 24 時間眼圧 点眼後 6 週及び 3 ヶ月における平均日中眼圧及び夜間眼圧 <p>(平均日中眼圧: 8 時、12 時、16 時、20 時の 4 時点の眼圧の平均、夜間眼圧: 24 時及び 4 時の 2 時点の眼圧の平均)</p> <ul style="list-style-type: none"> 点眼後 6 週及び 3 ヶ月の各測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量 等 <p>■安全性</p> <p>有害事象、最高矯正視力 (BCVA)、細隙灯顕微鏡検査所見、眼底検査所見: 緑内障性視神経、バイタルサイン (血圧及び脈拍数)、臨床検査値</p>
結果	
<p>■有効性</p> <p>主要評価項目である点眼後 3 ヶ月における平均 24 時間眼圧は、セパタプロスト点眼液群で 17.31mmHg、ラタノプロスト点眼液群で 18.19mmHg であり、群間差 (セパタプロスト点眼液群 - ラタノプロスト点眼液群) は -0.88mmHg [95%信頼区間: -2.89 ~ 1.14mmHg] であった (2 標本 t 検定)。</p> <p>また、副次的に評価した点眼後 6 週における平均 24 時間眼圧は、セパタプロスト点眼液群で 17.38mmHg、ラタノプロスト点眼液群で 18.53mmHg であり、群間差 (セパタプロスト点眼液群 - ラタノプロスト点眼液群) は -1.15mmHg [95%信頼区間: -3.37 ~ 1.06mmHg] であった (2 標本 t 検定)。</p> <p style="text-align: right;">(次ページへ続く)</p>	

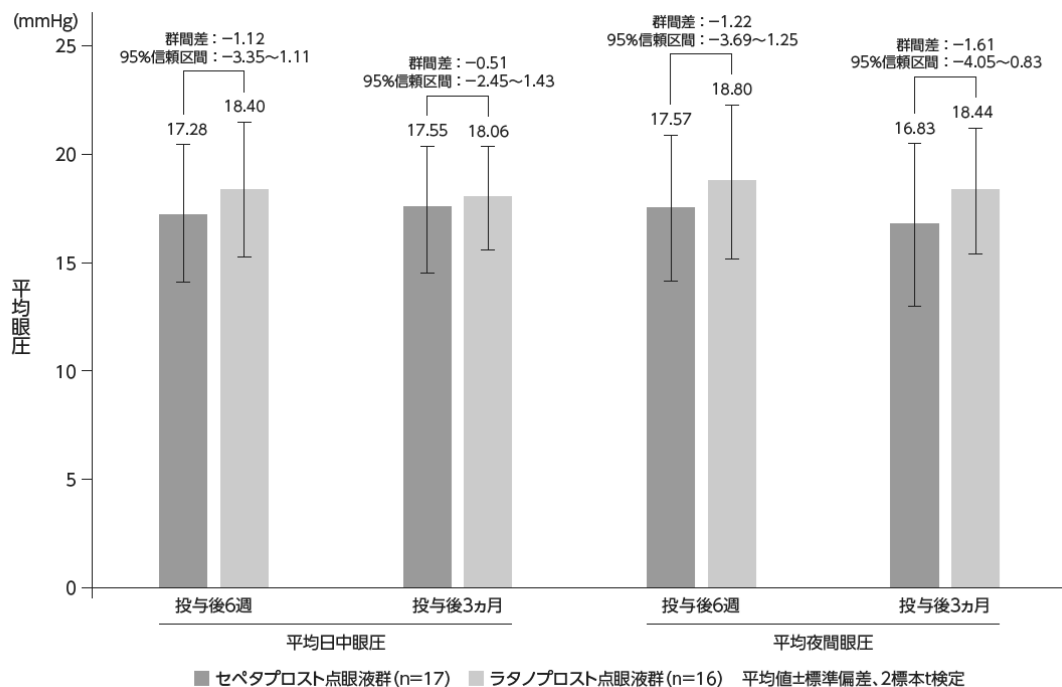
ベースライン、点眼後 6 週及び 3 カ月における平均 24 時間眼圧



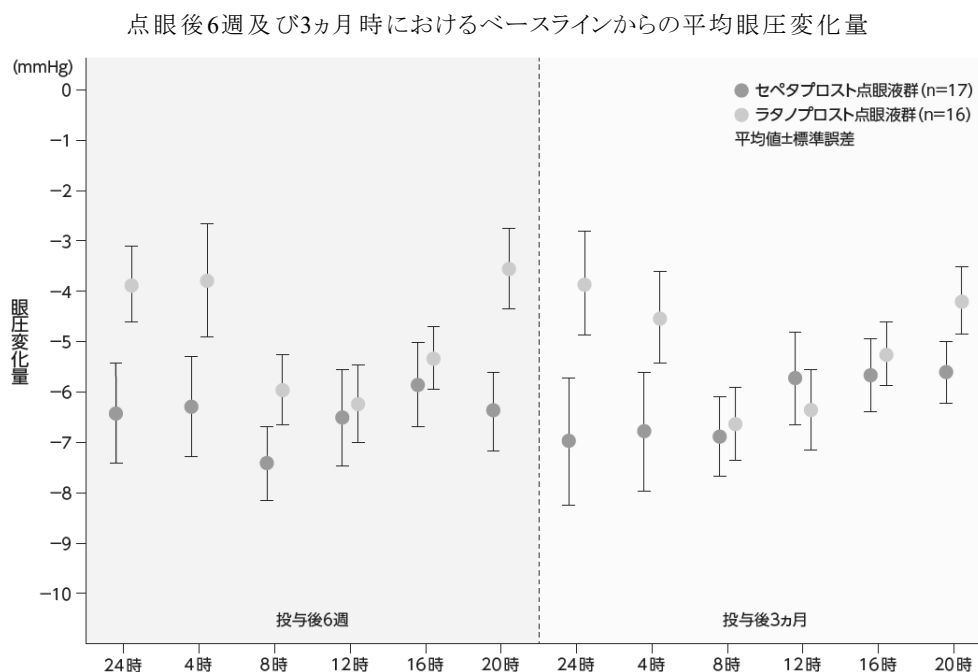
副次評価項目である点眼後6週における平均日中眼圧及び夜間眼圧は、セパタプロスト点眼液群で17.28mmHg及び17.57mmHg、ラタノプロスト点眼液群で18.40mmHg及び18.80mmHgであり、群間差(セパタプロスト点眼液群－ラタノプロスト点眼液群)は-1.12mmHg[95%信頼区間:-3.35～1.11mmHg]及び-1.22mmHg[95%信頼区間:-3.69～1.25mmHg]であった(2標本t検定)。

点眼後3ヵ月における平均日中眼圧及び夜間眼圧は、セパタプロスト点眼液群で17.55mmHg及び16.83mmHg、ラタノプロスト点眼液群で18.06mmHg及び18.44mmHgであり、群間差(セパタプロスト点眼液群－ラタノプロスト点眼液群)は-0.51mmHg[95%信頼区間:-2.45～1.43mmHg]及び-1.61mmHg[95%信頼区間:-4.05～0.83mmHg]であった(2標本t検定)。

点眼後6週及び3ヵ月における平均日中眼圧及び夜間眼圧



副次評価項目である点眼後6週及び3ヵ月におけるベースラインからの平均眼圧変化量は、下図のとおりであった。



■安全性

有害事象発現率はセパタプロスト点眼液群で76.5% (13/17例)、ラタノプロスト点眼液群で68.8% (11/16例)であった。また、副作用が疑われる事象の発現率はセパタプロスト点眼液群で47.1% (8/17例)、ラタノプロスト点眼液群で50.0% (8/16例)と、2群間で同程度の発現率であり、すべてが眼障害であった。主な有害事象(発現率10%以上)はセパタプロスト点眼液群では眼充血17.6% (3/17例)、眼の異物感、眼の異常感、滴下投与部位痛各11.8% (2/17例)で、ラタノプロスト点眼液群では眼そう痒症18.8% (3/16例)、滴下投与部位痛及び眼の異常感各12.5% (2/16例)であった。死亡を含む重篤な有害事象はセパタプロスト点眼液群で11.8% (2/17例、COVID-19に関連した肺炎による呼吸不全による死亡1例、変形性関節症による膝の手術各1例)に認められた。死亡を除いた有害事象による点眼中止例はいずれの点眼群でも認められなかった。視力検査、眼底検査、臨床検査値、バイタルサイン(血圧及び脈拍数)では臨床的に問題となる所見は認められなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

国際共同後期第Ⅱ相試験⁵⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(241例、うち日本人114例)を対象に、ラタノプロスト点眼液と比較したセペタプロスト点眼液の安全性、有効性を検討し、至適濃度を決定する目的で試験を実施した。

0.005%ラタノプロスト点眼液、4濃度のセペタプロスト点眼液(0.0005%,0.001%,0.002%,0.003%)、及びプラセボ点眼液*を1回1滴、1日1回、3ヵ月間、両眼に点眼した。

その結果、0.002%群が他のセペタプロスト濃度群と比較し平均眼圧が最も低い値を示し、ラタノプロスト群と同程度であったことから、0.002%が至適濃度であると考えられた。また、安全性及び忍容性は良好であった。

*: プラセボ点眼液は6週間点眼後、0.003%セペタプロスト点眼液に切り替え

目的: 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者における有効性、安全性ならびに至適濃度の検討

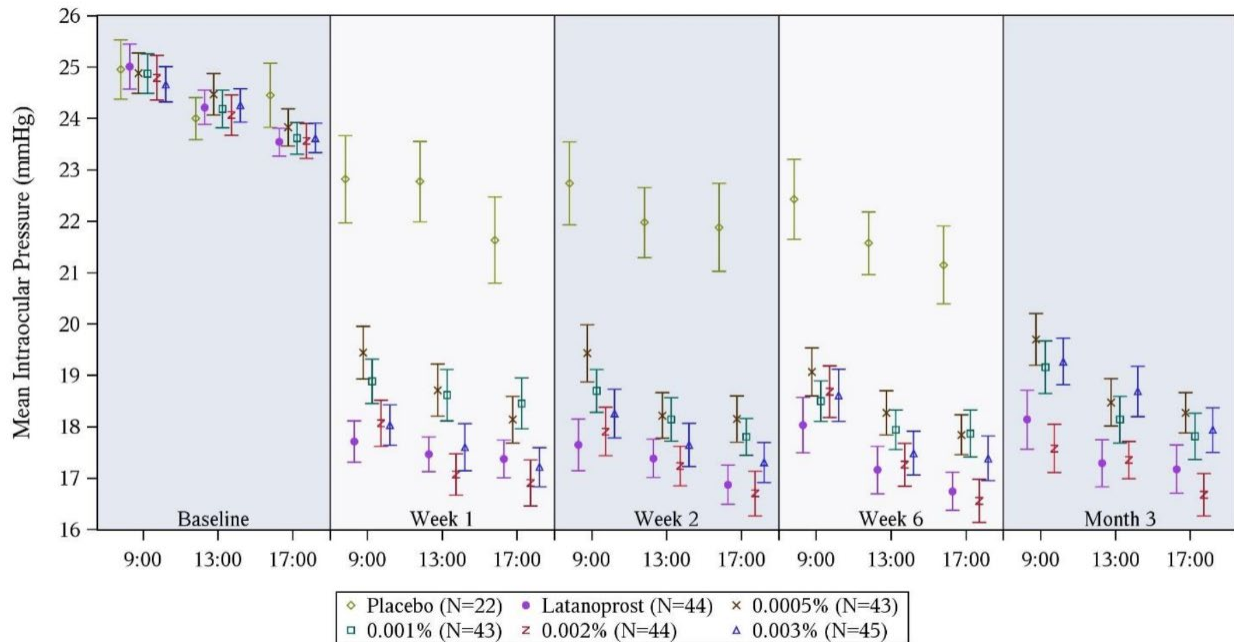
試験デザイン	多施設共同無作為化評価者遮蔽並行群間比較試験
対象	両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(241例、うち日本人は114例) 内訳: 0.005%ラタノプロスト群: 44例 0.0005%セペタプロスト群: 43例、0.001%同群: 43例、0.002%同群: 44例、0.003%同群: 45例 プラセボ群: 22例 眼圧に関する組み入れ基準は、ウォッシュアウト後、ベースライン時のすべての眼圧測定時点(9時、13時、17時)の眼圧が少なくともいずれか一方の眼(同一眼)が22 mmHg以上であり、両眼とも34 mmHg以下であるとした。
試験方法	ウォッシュアウト後、6群に無作為に割付け、評価者遮蔽下で、1回1滴、1日1回(21時)、3ヵ月間両眼に点眼した。プラセボ点眼液群は6週間点眼後、0.003%セペタプロスト点眼液に切り替えた。
評価項目	<p>■有効性 (主要評価項目) 点眼後3ヵ月の各測定時点(9:00、13:00、及び17:00)における平均眼圧 有効性評価眼はベースラインの日中眼圧の高い方の眼(同値の場合は右眼)とした。</p> <p>■安全性 眼及び全身の有害事象の発現、矯正視力、眼の症状、細隙灯顕微鏡検査: 結膜充血、角膜染色、前房フレア及びセル等、眼底検査、中心角膜厚、写真による虹彩の色/睫毛/眼瞼、バイタルサイン、臨床検査 (次ページへ続く)</p>

結果

■有効性

点眼後 3 ヶ月における有効性評価眼の各測定時点 (9:00、13:00 及び 17:00) の眼圧の推移は下図の通りであり、3 時点のそれぞれにおいて、0.002%セパタプロスト群の点眼後 3 ヶ月 (Month 3) の平均眼圧は、4 種のセパタプロスト濃度投与群のうち最も低い値であり、ラタノプロスト群の平均眼圧と同程度 (眼圧値が低い、又はわずかに高い値) であった。9:00、13:00 及び 17:00 における 0.002%セパタプロスト群の 3 ヶ月 (Month 3) の平均眼圧はそれぞれ 17.6、17.4 及び 16.7 mmHg であり、ラタノプロスト群の対応する平均眼圧はそれぞれ 18.1、17.3 及び 17.2 mmHg であった。

各測定時点における眼圧の推移 (有効性評価眼)



■安全性

安全性及び忍容性は良好であった。

1 件以上の有害事象を経験した被験者の割合は、4 種の濃度のセパタプロスト群及びラタノプロスト群で概ね同程度であり (範囲:34%~51%)、国別 (アメリカ及び日本) に分けて検討した場合も同様であった。大部分の有害事象は軽度であり、一部は中等度であった。

発現頻度の高かった有害事象は結膜充血であり、発現率は 10%以上であった。セパタプロスト群とラタノプロスト群では全般的に同程度の頻度であった (セパタプロスト点眼液: 14% [12%~20%]、ラタノプロスト点眼液: 27%)。

眼そう痒症は 0.003%セパタプロスト群及びラタノプロスト群では 10%以上で発生したが、他の治療群では 10%未満であった (セパタプロスト点眼液: 4% [0%~11%]、ラタノプロスト点眼液: 11%)。

セパタプロスト群の 4 群のいずれか、又はラタノプロスト群で 5%以上に発現したその他の有害事象 (全群で 10%未満) は、睫毛の成長、流涙増加、眼刺激、及び滴下投与部位痛であった。滴下投与部位痛 (一般に治験薬の点眼時に灼熱感として報告) はセパタプロスト群のみで報告された。その他の発現頻度の高かった有害事象はセパタプロスト群及びラタノプロスト群のいずれにおいても報告され、特定の群又はセパタプロスト点眼液の用量依存的な傾向は認められなかった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数)、及び眼科的検査 (屈折検査、矯正視力検査、細隙灯顕微鏡検査、視野検査、眼底検査等) では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

治験中止に至った有害事象は 3 例に認められ、その内訳は 0.002%セパタプロスト群 1 例 (結膜充血及び結膜浮腫)、0.003%セパタプロスト群 1 例 (アレルギー性結膜炎)、ラタノプロスト群 1 例 (突発性難聴) であった。

② 比較試験

第Ⅲ相検証試験⁶⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(325例、日本人)を対象に、眼圧下降作用について、本剤のラタノプロスト点眼液に対する非劣性を検証する目的で試験を実施した。

本剤及び0.005%ラタノプロスト点眼液を1回1滴、1日1回、3ヵ月間、両眼に点眼した。

その結果、点眼後4週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量について、本剤群のラタノプロスト点眼液群に対する非劣性が検証された。また、本剤群の副作用発現頻度は36.4%(59/162例)であったが、重篤な副作用は認められず安全性に懸念はないと考えられた。

目的：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした本剤のラタノプロスト点眼液に対する非劣性の検証

試験デザイン	多施設共同無作為化評価者遮蔽並行群間比較試験
対象	両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(325例、日本人) 内訳：本剤群：162例、0.005%ラタノプロスト点眼液群：163例 眼圧に関する組み入れ基準は、ウォッシュアウト後、ベースライン時のすべての眼圧測定時点(9時、13時、17時)の眼圧が少なくともいずれか一方の眼(同一眼)が22 mmHg以上であり、両眼とも34 mmHg以下であるとした。
試験方法	<p>ウォッシュアウト後、2群に無作為に割付け、評価者遮蔽下で、1回1滴、1日1回(21時)、3ヵ月間両眼に点眼した。</p> <p>※オプション来院：治験責任医師・治験分担医師が必要と判断した場合にのみ実施した。 眼圧検査はスクリーニング時、オプション来院時、ベースライン時、点眼後2週、4週、3ヵ月時、点眼中止時に実施し、スクリーニング時、オプション来院時を除き、9時、13時、17時に行った。</p>
評価項目	<p>■有効性 〈主要評価項目〉 点眼後4週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量 〈重要な副次評価項目〉 点眼後2週、4週及び3ヵ月における各測定時点(9時、13時、17時)のベースラインからの眼圧変化量 〈その他の副次評価項目〉 点眼後2週及び3ヵ月におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量 等</p> <p>有効性評価眼はベースラインの日中眼圧の高い方の眼(同値の場合は右眼)とした。 平均日中眼圧は、9時、13時、17時の3時点の眼圧の平均。</p> <p>■安全性 有害事象、眼科的検査(視力検査・細隙灯顕微鏡検査)、血圧・脈拍数</p>
結果	
■有効性	<p>主要評価項目である点眼後4週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量の調整済み平均値[最小二乗平均値(LS Mean)]は、本剤群で-5.77 mmHg、ラタノプロスト点眼液群で-6.10 mmHg、MMRM解析における投与群間差(本剤群ーラタノプロスト点眼液群)は0.32 mmHg[95%信頼区間：-0.120~0.769 mmHg]であり、信頼区間の上限値は非劣性マージンとして事前に規定した1.5 mmHgを超えず本剤群のラタノプロスト点眼液群に対する非劣性が検証された。なお、信頼区間の上限値は0 mmHg以上であったことから本剤群のラタノプロスト点眼液群に対する優越性は検証されなかった。</p> <p>また、副次的に評価した点眼後2週及び3ヵ月におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量の調整済み平均値[最小二乗平均値(LS Mean)]の投与群間差(本剤群ーラタノプロスト点眼液群)は、点眼後2週で-0.05 mmHg[95%信頼区間：-0.505~0.404 mmHg]、点眼後3ヵ月で0.32 mmHg[95%信頼区間：-0.139~0.772 mmHg]で、その上限値は事前に規定し</p>

た非劣性マージン 1.5 mmHg を超えなかった。

重要な副次評価項目である点眼後 2 週、4 週及び 3 ヶ月における各測定時点 (9 時、13 時、17 時) のベースラインからの眼圧変化量の調整済み平均値 [最小二乗平均値 (LS Mean)] は、本剤群で -5.95 ~ -5.62 mmHg、ラタノプロスト点眼液群で -6.21 ~ -5.58 mmHg で推移した。また、群間差は -0.20 ~ 0.47 mmHg であり、その 95% 信頼区間の上限値はすべての測定時点において事前に規定した非劣性マージン 1.0 mmHg を超えず、点眼後 2 週、4 週及び 3 ヶ月におけるすべての各測定時点 (9 時、13 時、17 時) の平均眼圧変化量についても、本剤群の 0.005% ラタノプロスト点眼液群に対する非劣性が検証された。

ベースラインの平均日中眼圧とベースラインからの平均日中眼圧変化量の調整済み平均値及び投与群間差

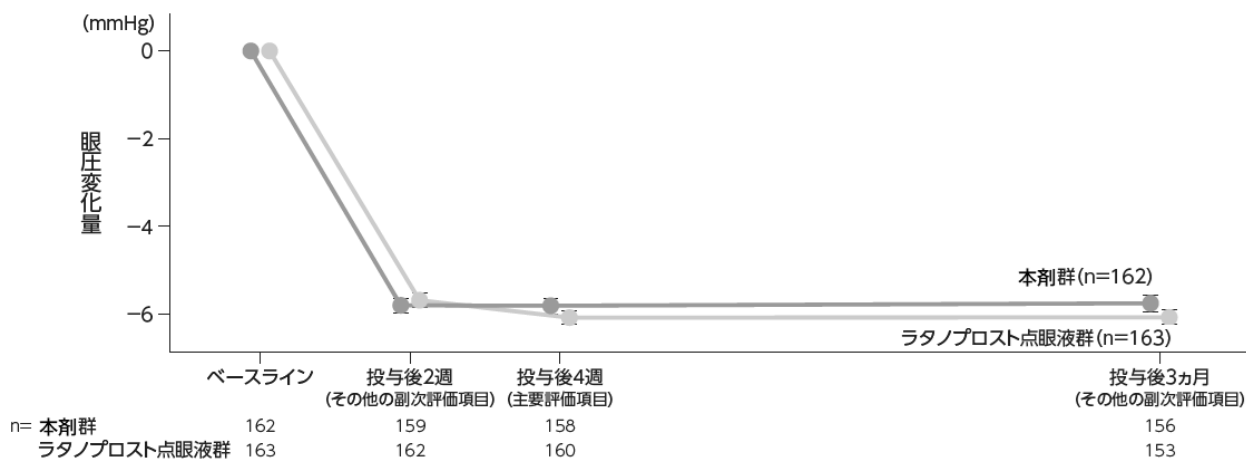
解析時点	統計量	本剤群 (162 例)	ラタノプロスト点眼液群 (163 例)
ベースライン	例数	162	163
	Mean (SE) (mmHg)	23.32 (0.116)	23.12 (0.096)
点眼後 2 週 (その他の副次評価項目)	例数	159	162
	LS Mean (SE) (mmHg)	-5.78 (0.164)	-5.73 (0.162)
	群間差 (SE) (mmHg)	-0.05 (0.231)	
	差の 95% 信頼区間	-0.505 ~ 0.404	
点眼後 4 週 (主要評価項目)	例数	158	160
	LS Mean (SE) (mmHg)	-5.77 (0.160)	-6.10 (0.159)
	群間差 (SE) (mmHg)	0.32 (0.226)	
	差の 95% 信頼区間	-0.120 ~ 0.769	
点眼後 3 ヶ月 (その他の副次評価項目)	例数	156	153
	LS Mean (SE) (mmHg)	-5.76 (0.164)	-6.07 (0.164)
	群間差 (SE) (mmHg)	0.32 (0.232)	
	差の 95% 信頼区間	-0.139 ~ 0.772	

MMRM法による解析

LS Mean: 最小二乗平均値、MMRM: 経時測定データに対する混合効果モデル、SE: 標準誤差

LS Meanは、ベースラインからの平均日中眼圧変化量をもとにMMRMモデルで算出した。モデルでは、治療、来院、及び治療と来院の相互作用を固定効果として、ベースライン時の日中眼圧を共変量とした。患者はランダム効果とし、個体内誤差は非構造共分散行列でモデル化した。

ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移



平均値±標準誤差
(次ページへ続く)

各測定時点におけるベースラインの平均眼圧とベースラインからの平均眼圧変化量の調整済み平均値及び投与群間差

解析時点		統計量	本剤群 (162例)	ラタノプロスト点眼液群 (163例)
ベースライン	9時	例数	162	163
		Mean(SE) (mmHg)	23.56(0.139)	23.27(0.119)
	13時	例数	162	163
		Mean(SE) (mmHg)	23.29(0.126)	23.11(0.107)
	17時	例数	162	163
		Mean(SE) (mmHg)	23.12(0.119)	22.98(0.105)
点眼後 2 週	9時	例数	160	162
		LS Mean(SE) (mmHg)	-5.62(0.177)	-5.58(0.176)
		群間差(SE) (mmHg)	-0.04(0.250)	
		差の95%信頼区間	-0.534~0.449	
	13時	例数	159	162
		LS Mean(SE) (mmHg)	-5.73(0.187)	-5.87(0.185)
		群間差(SE) (mmHg)	0.15(0.263)	
		差の95%信頼区間	-0.372~0.665	
	17時	例数	159	162
		LS Mean(SE) (mmHg)	-5.95(0.175)	-5.75(0.173)
		群間差(SE) (mmHg)	-0.20(0.246)	
		差の95%信頼区間	-0.685~0.284	
点眼後 4 週	9時	例数	158	160
		LS Mean(SE) (mmHg)	-5.73(0.173)	-6.05(0.172)
		群間差(SE) (mmHg)	0.32(0.245)	
		差の95%信頼区間	-0.159~0.803	
	13時	例数	158	160
		LS Mean(SE) (mmHg)	-5.74(0.179)	-6.21(0.177)
		群間差(SE) (mmHg)	0.47(0.252)	
		差の95%信頼区間	-0.024~0.967	
	17時	例数	158	160
		LS Mean(SE) (mmHg)	-5.83(0.174)	-6.06(0.172)
		群間差(SE) (mmHg)	0.23(0.245)	
		差の95%信頼区間	-0.250~0.713	
点眼後 3 ヶ月	9時	例数	156	154
		LS Mean(SE) (mmHg)	-5.62(0.180)	-6.03(0.180)
		群間差(SE) (mmHg)	0.41(0.255)	
		差の95%信頼区間	-0.087~0.916	
	13時	例数	156	153
		LS Mean(SE) (mmHg)	-5.70(0.178)	-6.16(0.178)
		群間差(SE) (mmHg)	0.46(0.252)	
		差の95%信頼区間	-0.038~0.955	
	17時	例数	156	154
		LS Mean(SE) (mmHg)	-5.93(0.176)	-6.07(0.176)
		群間差(SE) (mmHg)	0.13(0.249)	
		差の95%信頼区間	-0.357~0.625	

MMRM法による解析

LS Mean: 最小二乗平均値、MMRM: 経時測定データに対する混合効果モデル、SE: 標準誤差

LS Meanは、ベースラインからの平均眼圧変化量をもとにMMRMモデルで算出した。モデルでは、治療、来院、及び治療と来院の相互作用を固定効果として、ベースライン時の眼圧を共変量とした。患者はランダム効果とし、個体内誤差は非構造共分散行列でモデル化した。

■安全性

	本剤群	ラタノプロスト点眼液群
副作用発現率	36.4% (59/162 例)	20.2% (33/163 例)

主な副作用（発現率2%以上）は、本剤群で結膜充血29.6%（48/162例）、眼瞼紅斑2.5%（4/162例）で、ラタノプロスト点眼液群では結膜充血8.6%（14/163例）、眼刺激4.3%（7/163例）、点状角膜炎3.7%（6/163例）であった。

中等度の副作用として、本剤群で結膜充血2例、動悸1例、ラタノプロスト点眼液群で角膜感染1例が認められた。

死亡を含む重篤な副作用はいずれの点眼群でも認められなかった。

副作用による点眼中止例は、本剤群で2例（結膜充血、目の異物感及び眼脂1例、結膜浮腫及び動悸1例）、ラタノプロスト点眼液群で3例（結膜充血、角膜感染、眼痛各1例）認められたが、いずれも点眼中止後に回復した。バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び眼科的検査（視力検査、細隙灯顕微鏡検査）では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2) 安全性試験

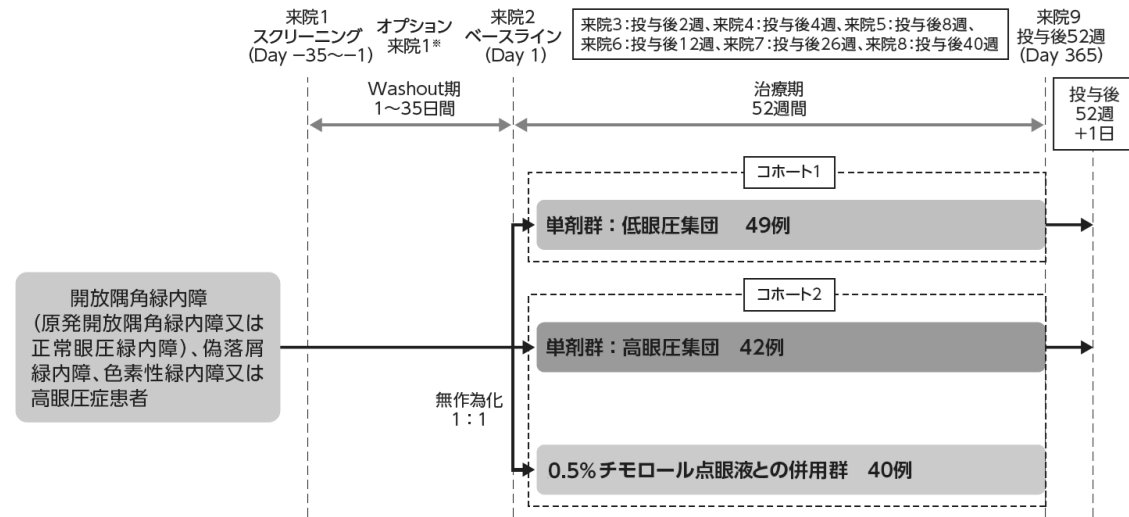
第Ⅲ相長期投与試験⁷⁾

正常眼圧緑内障を含む開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(131例、日本人)を対象に、本剤単剤、あるいは本剤とチモロール点眼液併用の長期の安全性及び有効性を検討する目的で試験を実施した。

本剤単剤、あるいは本剤とチモロール点眼液の2剤を52週間両眼に点眼した(本剤は1回1滴、1日1回、チモロール点眼液は1回1滴、1日2回点眼)。

その結果、いずれにおいても安定した眼圧下降を示し、チモロール点眼液との併用群では、本剤単剤群と比べさらなる眼圧下降作用が認められた。副作用の発現頻度は61.1%(80/131例)であったが、重篤な副作用は認められず安全性に懸念はないと考えられた。

目的: 開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした長期の安全性及び有効性の検討

試験デザイン	多施設共同オープンラベル長期投与試験
対象	<p>両眼が開放隅角緑内障(原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障)、偽落屑緑内障、色素性緑内障、又は高眼圧症の患者(131例、日本人)</p> <p>内訳: コホート1: 低眼圧集団 49例 コホート2: 高眼圧集団 82例(本剤単剤群 42例、0.5%チモロール点眼液との併用群 40例)</p> <p>眼圧に関する組み入れ基準は、ウォッシュアウト後、ベースライン時のすべての眼圧測定時点(9時、13時、17時)の眼圧が少なくともいずれか一方の眼(同一眼)が22 mmHg以上であり、両眼とも34 mmHg以下であるとした。</p>
試験方法	<p>ウォッシュアウト後、有効性評価眼のベースライン時の日中眼圧が16~22 mmHg未満の患者(コホート1: 低眼圧集団)、又は22~34 mmHg以下の患者(コホート2: 高眼圧集団)に分けた。</p> <p>さらに、コホート2に該当する患者を本剤単剤群又は0.5%チモロール点眼液との併用群に1:1の割合で無作為に割付けた。コホート1及びコホート2の本剤単剤群は、本剤を1回1滴、1日1回(21時)、チモロール点眼液0.5%との併用群は本剤単剤を1回1滴、1日1回(21時)と0.5%チモロール点眼液を1回1滴、1日2回(9時、21時)を併用し、52週にわたり両眼点眼した。</p>  <p>※オプション来院: 治験責任医師・治験分担医師が必要と判断した場合、ウォッシュアウト中に安全性確認のための来院(Visit 1a)を設けることが可能とした。</p> <p>眼圧検査はスクリーニング時、オプション来院時、ベースライン時、点眼後2週、4週、8週、12週、26週、40週、52週、52週+1日時(本剤単剤群の同意が得られた患者のみ)、点眼中止時に実施し、スクリーニング時、オプション来院時を除き、9時、13時、17時に行った。</p>
評価項目	<p>■有効性 各観察時点におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量 等 (平均日中眼圧: 9時、13時、17時の3時点の眼圧の平均)</p> <p>■安全性 有害事象、眼科的検査(視力検査、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚、虹彩、睫毛、眼瞼の変化)、血圧・脈拍数、臨床検査値</p>

結果

■有効性

ベースラインからの平均日中眼圧変化量は、いずれの点眼群においても、点眼後 2 週から有意な眼圧下降がみられ、52 週までのすべての観察時点において有意な眼圧下降を示した。

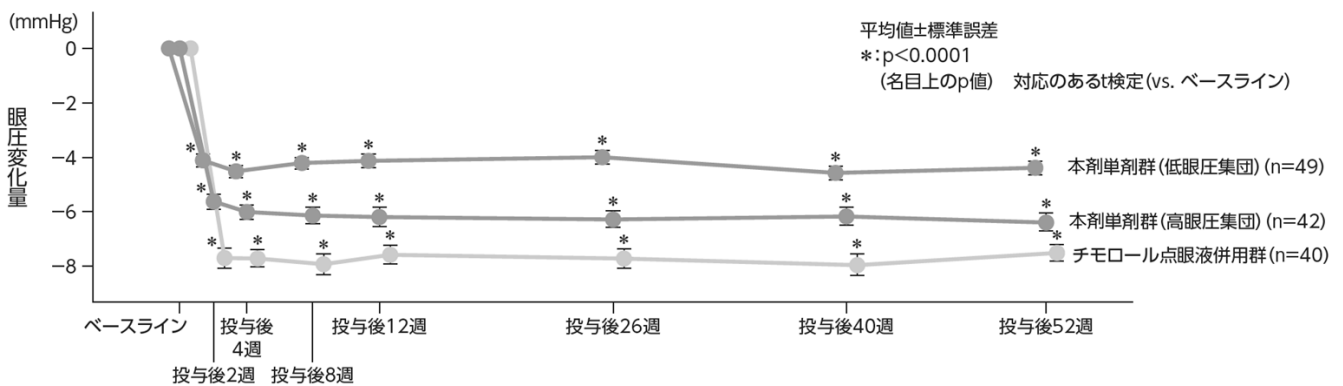
点眼後 52 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量は、本剤単剤群（低眼圧集団）で-4.40mmHg、本剤単剤群（高眼圧集団）で-6.38mmHg、0.5%チモロール点眼液との併用群で-7.51mmHg であった。

平均日中眼圧及びベースラインからの平均日中眼圧変化量

	本剤単剤群	本剤単剤群 (低眼圧集団) 49 例	本剤単剤群 (高眼圧集団) 42 例	0.5%チモロール点眼液併用群 40 例
ベースライン	例数	49	42	40
	平均日中眼圧 (mmHg)	18.83 (1.386)	23.21 (1.463)	24.00 (1.829)
点眼後 52 週	例数	43	38	38
	平均日中眼圧 (mmHg)	14.41 (1.567)	16.89 (1.926)	16.54 (1.775)
点眼後 52 週のベースラインからの平均日中眼圧変化量 (mmHg)		-4.40 (1.556)	-6.38 (1.998)	-7.51 (1.795)
名目上の p 値		<0.0001	<0.0001	<0.0001

平均値 (標準偏差)、対応のあるt検定

ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移



■安全性

	全体	本剤単剤群 (低眼圧集団)	本剤単剤群 (高眼圧集団)	0.5%チモロール点眼液併用群
副作用発現率	61.1% (80/131 例)	59.2% (29/49 例)	59.5% (25/42 例)	65.0% (26/40 例)

いずれの群においても重篤な副作用は認められなかった。副作用の程度は、本剤単剤群（低眼圧集団）での中等度の1例（角膜炎）を除き、すべて軽度であった。

主な副作用（発現率2%以上）は睫毛の成長32.8%（43/131例）、結膜充血29.8%（39/131例）、眼瞼のうぶ毛変化14.5%（19/131例）、睫毛変化13.7%（18/131例）、睫毛剛毛化9.9%（13/131例）、眼瞼色素沈着8.4%（11/131例）、睫毛色素過剰4.6%（6/131例）、多毛症3.1%（4/131例）、眼刺激、点状角膜炎各2.3%（3/131例）であった。

副作用による点眼中止例は3例（角膜炎1例、光視症及び眼瞼色素沈着1例、睫毛の成長1例）であった。角膜炎は加療を行い、光視症、眼瞼色素沈着及び睫毛の成長は無治療で投与中止後に回復した。バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び眼科的検査（視力検査、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚、虹彩、睫毛、眼瞼の変化）では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラタノプロスト、タフルプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト、

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

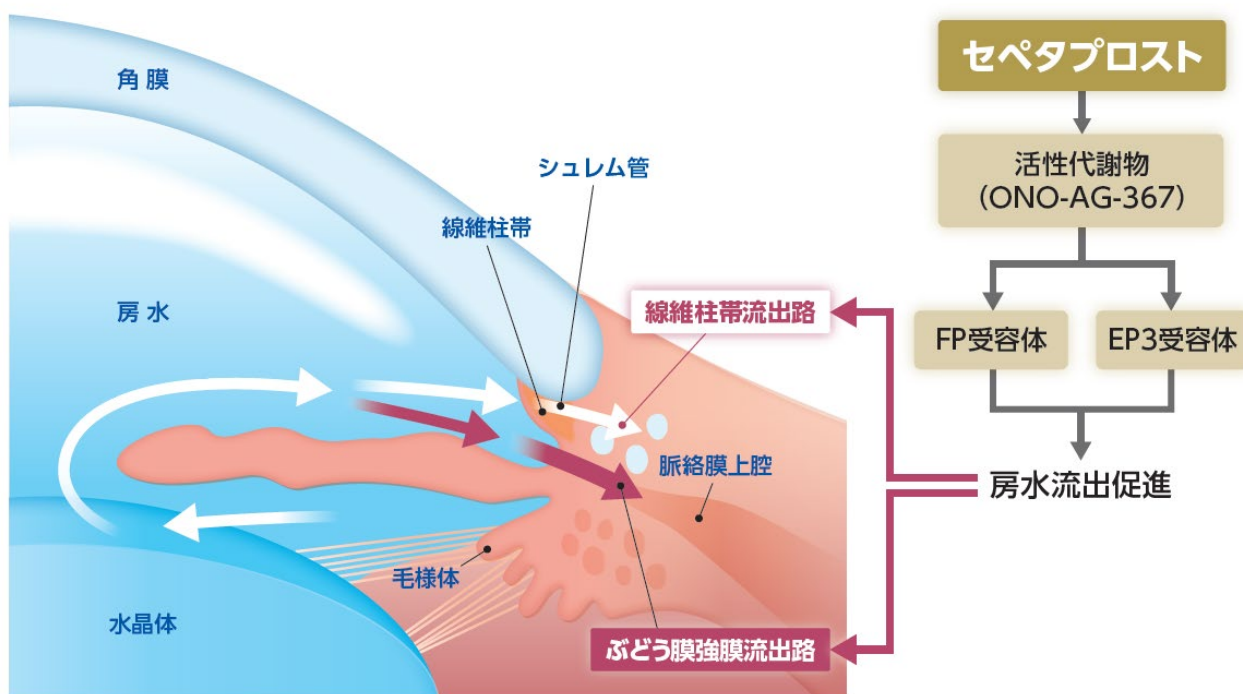
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路

作用機序：セペタプロストは、点眼後、主に角膜中で速やかに加水分解され、活性代謝物である ONO-AG-367 に代謝される。ONO-AG-367 は、プロスタノイド受容体である FP 及び EP3 受容体に対して結合し、アゴニスト活性を有する。眼圧下降作用機序は、ぶどう膜強膜流出路及び線維柱帯流出路を介した房水流出促進作用を有する可能性が示唆されている。

● セペタプロストの眼圧下降作用機序



1) 受容体親和性及び選択性⁸⁾

① プロスタノイド受容体(EP1、EP2、EP3、EP4、FP、DP、IP 及び TP 受容体)に対する親和性

各種プロスタノイド受容体(EP1、EP2、EP3、EP4、FP、DP、IP 及び TP 受容体)発現細胞の膜画分を用いて、各受容体に対するセバタプロスト及び活性代謝物である ONO-AG-367 の結合親和性を受容体結合試験 (*in vitro*) により検討した結果は、下表のとおりであった。

ONO-AG-367 のヒト FP 受容体に対する Ki 値は 0.727nmol/L、ヒト EP3 受容体に対する Ki 値は 25.0nmol/L であった。ONO-AG-367 はヒト EP1 受容体にも結合親和性を示したが、その Ki 値は 734nmol/L であり、FP 及び EP3 受容体と比較し、EP1 受容体に対する結合親和性は低いと考えられた。

各種プロスタノイド受容体に対する阻害作用

プロスタノイド受容体	Ki 値 (nmol/L)	
	セバタプロスト	ONO-AG-367
ヒト EP1	>10,000	734
ヒト EP2	>10,000	>10,000
ヒト EP3	>10,000	25.0
マウス EP4	>10,000	>10,000
ヒト FP	16.8	0.727
マウス DP	>10,000	>10,000
マウス IP	>10,000	>10,000
マウス TP	>10,000	>10,000

最高濃度である 10 μ mol/L における阻害率が 50%未満の場合は、Ki 値を推定せず、「>10,000」と表記した。

② プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性

各種プロスタノイド受容体(FP 及び EP3 受容体)発現細胞を用いて、各受容体に対するセバタプロスト及び活性代謝物である ONO-AG-367 のアゴニスト活性を細胞内カルシウム濃度の変化量を指標として検討した試験 (*in vitro*) の結果は、下表のとおりであった。

ONO-AG-367 のヒト FP 受容体に対する EC₅₀ 値は 22.3nmol/L、ヒト EP3 受容体に対する EC₅₀ 値は 28.6nmol/L であった。

各種プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性

プロスタノイド受容体	EC ₅₀ 値 (nmol/L)	
	セバタプロスト	ONO-AG-367
ヒト FP	3030	22.3
ヒト EP3	>10,000	28.6
マウス FP	1530	11.1
マウス EP3	4510	14.8

以上の結果より、ONO-AG-367 は FP 及び EP3 受容体に対して結合し、アゴニスト活性を有することが明らかとなった。

2) 房水動態⁹⁾

レーザー誘発高眼圧サルを用いて、0.002%セバタプロスト点眼液を 1 日 1 回、7 日間点眼したときの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、房水流量の変化は認められなかったことから、房水産生量には影響を及ぼさないと考えられた。一方、房水流出率(線維柱帯流出路を介すると推測される)、及びぶどう膜強膜流出量は、基剤群と比較し、それぞれ 68.4%、70.7%増大した。

レーザー誘発高眼圧サルにおけるセペタプロスト点眼液の7日間反復点眼による房水動態への影響

房水動態指標	基剤※1	セペタプロスト点眼液※1	変化率※2	P値※3
房水流量(μL/min)	3.008±0.456	3.084±0.593	2.5%	0.874
房水流出率(μL/min/mmHg)	0.254±0.044	0.428±0.126	68.4%	0.199
ぶどう膜強膜流出量(μL/min)	2.154±0.556	3.678±1.245	70.7%	0.239

n=8、※1: 平均値±標準誤差

※2: (0.002%セペタプロスト点眼液群の平均値 - 基剤群の平均値) / 基剤群の平均値 × 100%で算出

※3: 対応のあるt検定(vs.基剤群)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 眼圧下降作用

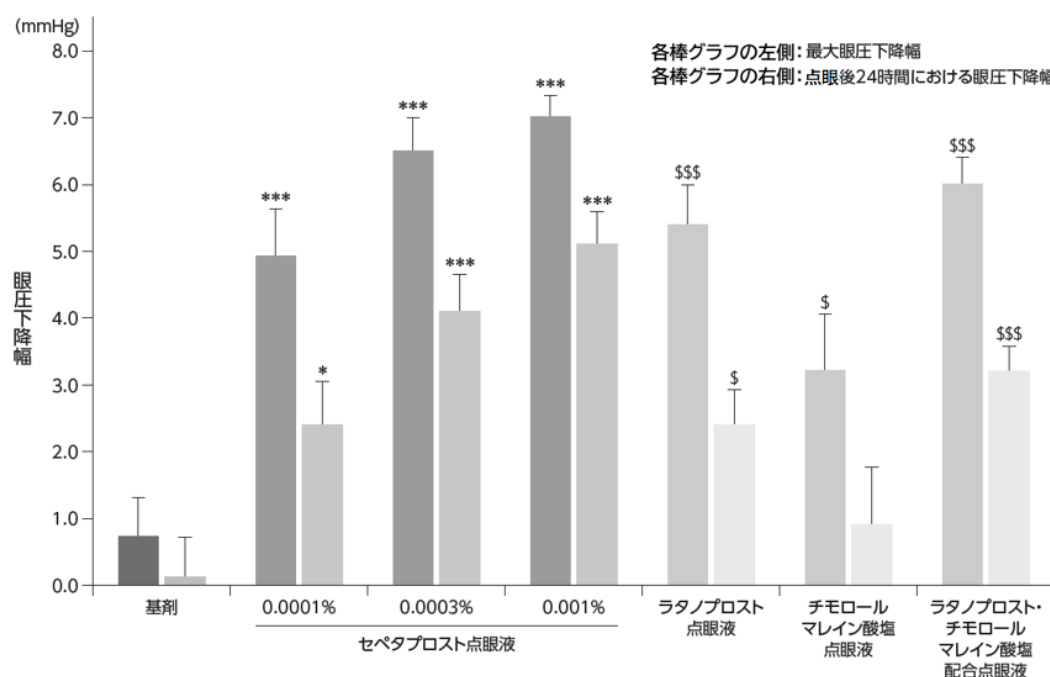
① 単回点眼(正常眼圧イヌ)¹⁰⁾

正常眼圧イヌの片眼に、セペタプロスト点眼液(0.0001%、0.0003%及び0.001%)、0.005%ラタノプロスト点眼液、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液、ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液(0.005%ラタノプロスト及び0.5%チモロールマレイン酸塩の配合剤)、及び基剤を30μL単回点眼し、点眼前並びに点眼後2、4、6、8及び24時間に眼圧を測定した。

その結果、セペタプロスト点眼液は0.0001%以上で濃度依存的な眼圧下降作用を示し、基剤群と比較して有意な眼圧下降作用を示した。また、いずれの濃度においても、点眼後24時間に基剤群と比較して有意な眼圧下降作用が認められた。

正常眼圧イヌにおけるセペタプロスト点眼液、ラタノプロスト点眼液、チモロールマレイン酸塩点眼液及びラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩配合点眼液単回点眼時の眼圧に及ぼす影響

～最大眼圧下降幅及び点眼後24時間における点眼前からの眼圧下降幅～



n=8、平均値±標準誤差

*: p<0.05 ***: p<0.001 Dunnetの検定(vs. 基剤群)

\$: p<0.05 \$\$\$: p<0.001 Studentの検定(vs. 基剤群)

眼圧下降幅は、各点眼液及び基剤点眼前の眼圧値から各測定時間の眼圧値を減算した値とした。各測定時間において各個体の眼圧下降幅を平均した値を各測定時間における眼圧下降幅とした。

また、各測定時間における眼圧下降幅のうち、最大値を最大眼圧下降幅とした。

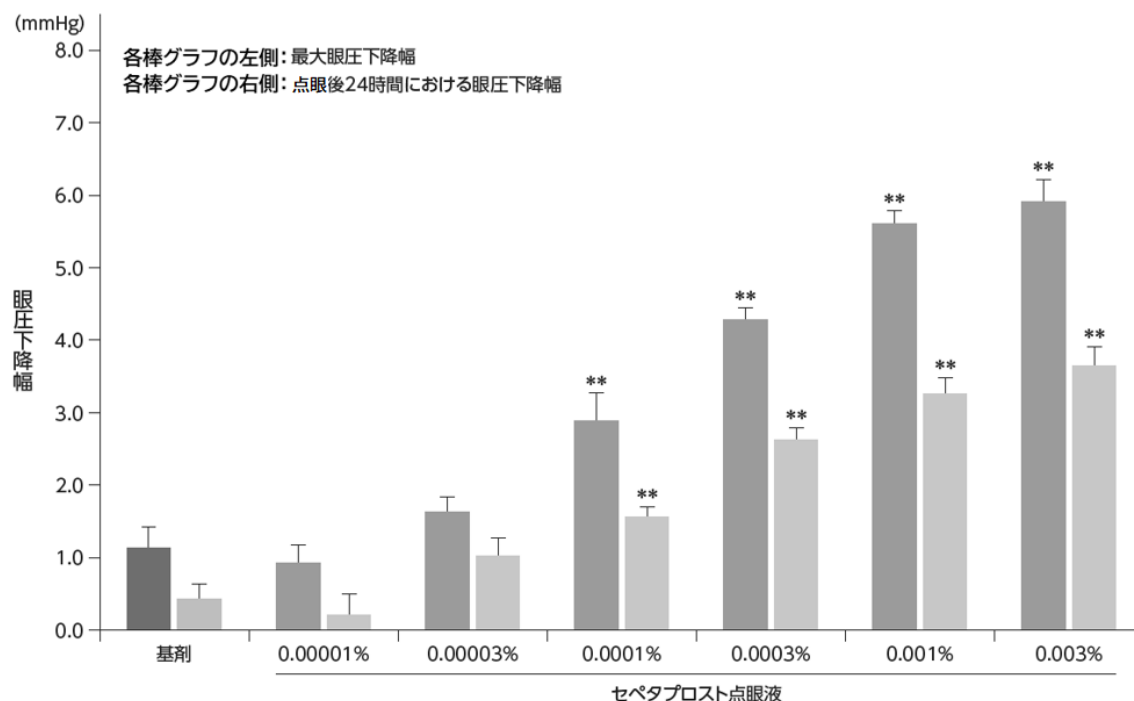
② 単回点眼(正常眼圧サル)¹¹⁾

正常眼圧サルの片眼に、セペタプロスト点眼液(0.00001%、0.00003%、0.0001%、0.0003%、0.001%及び0.003%)、及び基剤を30μL単回点眼し、点眼前並びに点眼後4、8、12、24、48、72及び96時間に眼圧を測定した。

その結果、セペタプロスト点眼液は0.00003%以上で濃度依存的な眼圧下降作用を示し、0.0001%以上で基剤群と比較して有意な眼圧下降作用を示した。0.0001%以上の濃度では、点眼後24時間においても基剤群と比較して有意な眼圧下降作用が認められた。

また、セペタプロスト点眼液は、0.00003%及び0.0001%では点眼後24時間まで、0.0003%及び0.001%では点眼後48時間まで、0.003%では点眼後72時間まで、点眼前と比較して1mmHg以上の眼圧下降が認められた。

正常眼圧サルにおけるセペタプロスト点眼液単回点眼時の眼圧に及ぼす影響
～最大眼圧下降幅及び点眼後24時間における眼圧下降幅～



n=8、平均値±標準誤差
** : p<0.01 Dunnetの検定 (vs. 基剤群)

正常眼圧サルにおけるセペタプロスト点眼液単回点眼時の眼圧に及ぼす影響
～眼圧下降幅の経時変化～

薬剤		点眼後の眼圧下降幅 (mmHg)							
		0 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
基剤		0.00 ±0.00	0.19 ±0.26	0.44 ±0.22	0.60 ±0.37	0.43 ±0.22	0.30 ±0.37	0.28 ±0.29	0.05 ±0.32
セペタ プロスト 点眼液	0.00001%	0.00 ±0.00	-0.05 ±0.30	0.29 ±0.26	0.29 ±0.31	0.21 ±0.29	-0.16 ±0.15	-0.03 ±0.25	-0.34 ±0.30
	0.00003%	0.00 ±0.00	0.84 ±0.16	1.00 ±0.24	1.33 ±0.19	1.04 ±0.25	0.63 ±0.14	0.46 ±0.17	-0.25 ±0.22
	0.0001%	0.00 ±0.00	0.88 ±0.31	1.91 ±0.20	2.90 ±0.38	1.56 ±0.15	0.45 ±0.19	-0.03 ±0.15	0.00 ±0.24
	0.0003%	0.00 ±0.00	2.29 ±0.36	3.40 ±0.30	4.31 ±0.16	2.63 ±0.19	1.49 ±0.18	0.39 ±0.16	-0.24 ±0.19
	0.001%	0.00 ±0.00	2.71 ±0.18	4.75 ±0.25	5.41 ±0.29	3.26 ±0.23	2.50 ±0.14	0.25 ±0.30	-0.04 ±0.33
	0.003%	0.00 ±0.00	2.48 ±0.45	4.43 ±0.30	5.94 ±0.30	3.65 ±0.27	2.56 ±0.19	1.00 ±0.23	0.18 ±0.23

n=8、平均値±標準誤差

眼圧下降幅は、各点眼液及び基剤点眼前の眼圧値から各測定時間の眼圧値を減算した値とした。各測定時間における各個体の眼圧下降幅のうち、各個体において最大となる眼圧下降幅を平均した値を最大眼圧下降幅とした。また、各測定時間において各個体の眼圧下降幅を平均した値を各測定時間における眼圧下降幅とした。

③ 反復点眼(正常眼圧サル)¹²⁾

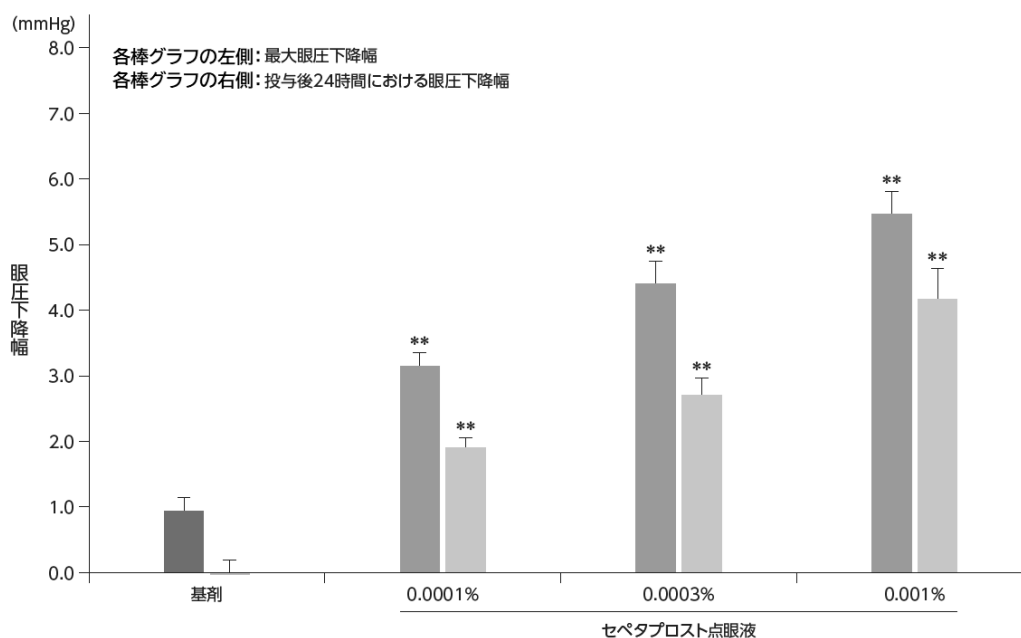
正常眼圧サルの片眼に、セペタプロスト点眼液(0.0001%、0.0003%及び0.001%)、及び基剤を1日1回、30 μ L、14日間点眼し、点眼1、4、7、11及び14日目の点眼前並びに点眼後4、8、12及び24時間に眼圧を測定した。なお、点眼14日目は、さらに点眼後48、72及び96時間にも眼圧を測定した。

その結果、セペタプロスト点眼液は点眼14日目で、0.0001%以上で濃度依存的な眼圧下降作用を示し、基剤群と比較して有意な眼圧下降作用を示した。点眼後24時間においても基剤群と比較して有意な眼圧下降作用が認められた。

また、セペタプロスト点眼液は、いずれの濃度においても、最大眼圧下降幅及び点眼後24時間における眼圧下降幅は、点眼期間を通じて基剤群と比較して有意であった。最大眼圧下降幅及び点眼後24時間における眼圧下降幅は、点眼期間を通じてほぼ一定であり、反復点眼による眼圧下降作用の減衰は認められなかった。

また、セペタプロスト点眼液は、点眼14日目において、0.0001%は点眼後24時間まで、0.0003%は点眼後48時間まで、0.001%は点眼後72時間まで、点眼前と比較して1mmHg以上の眼圧下降が認められた。

正常眼圧サルにおけるセペタプロスト点眼液の14日間反復点眼時の眼圧に及ぼす影響
～最大眼圧下降幅及び点眼後24時間における眼圧下降幅(点眼14日目)～



n=8、平均値+標準誤差
** : p<0.01 Dunnetの検定(vs. 基剤群)

正常眼圧サルにおけるセペタプロスト点眼液の14日間反復点眼時の眼圧に及ぼす影響
～眼圧下降幅の経時変化(点眼14日目)～

薬剤		点眼後の眼圧下降幅 (mmHg)							
		0 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
基剤		-0.44 ±0.12	0.35 ±0.15	0.30 ±0.15	0.06 ±0.37	-0.01 ±0.21	-0.08 ±0.37	0.03 ±0.15	-0.09 ±0.17
セペタ プロスト 点眼液	0.0001%	1.75 ±0.20	2.21 ±0.22	2.21 ±0.33	3.16 ±0.21	1.91 ±0.16	0.80 ±0.20	0.10 ±0.11	-0.38 ±0.16
	0.0003%	2.40 ±0.26	3.54 ±0.50	3.95 ±0.23	4.21 ±0.31	2.71 ±0.27	1.40 ±0.22	0.01 ±0.21	-0.23 ±0.27
	0.001%	3.85 ±0.36	4.34 ±0.44	4.46 ±0.46	5.25 ±0.32	4.16 ±0.50	2.93 ±0.40	1.43 ±0.36	0.16 ±0.25

n=8、平均値±標準誤差

眼圧下降幅は、各測定時間における、各点眼液及び基剤点眼前の眼圧値から各測定時間の眼圧値を減算した値とした。各測定時間における各個体の眼圧下降幅のうち、各個体において最大となる眼圧下降幅を平均した値を最大眼圧下降幅とした。また、各測定時間において各個体の眼圧下降幅を平均した値を各測定時間における眼圧下降幅とした。

正常眼圧サルにおけるセペタプロスト点眼液の14日間反復点眼の眼圧に及ぼす影響
～最大眼圧下降幅の経日変化～

薬剤		点眼眼の最大眼圧下降幅 (mmHg)				
		1日目	4日目	7日目	11日目	14日目
基剤		0.61±0.20	0.81±0.17	0.83±0.27	0.89±0.18	0.93±0.23
セペタプロスト 点眼液	0.0001%	3.60±0.23*	3.26±0.24*	3.50±0.22*	3.23±0.19*	3.16±0.21*
	0.0003%	4.88±0.20*	4.48±0.23*	4.43±0.18*	4.43±0.25*	4.41±0.34*
	0.001%	5.51±0.27*	5.59±0.35*	5.29±0.26*	5.58±0.33*	5.46±0.37*

正常眼圧サルにおけるセペタプロスト点眼液の14日間反復点眼の眼圧に及ぼす影響
～点眼後24時間における眼圧下降幅の経日変化～

薬剤		点眼眼の点眼後24時間における眼圧下降幅 (mmHg)				
		1日目	4日目	7日目	11日目	14日目
基剤		-0.11±0.18	0.19±0.13	0.04±0.46	-0.03±0.33	-0.01±0.21
セペタプロスト 点眼液	0.0001%	2.03±0.24*	2.05±0.15*	2.18±0.17*	1.86±0.13*	1.91±0.16*
	0.0003%	2.51±0.21*	3.39±0.25*	2.86±0.22*	3.16±0.32*	2.71±0.27*
	0.001%	3.63±0.19*	3.76±0.34*	3.63±0.28*	3.80±0.39*	4.16±0.50*

n=8、平均値±標準誤差、*P<0.01、基剤群との比較 (Dunnett の検定)

眼圧下降幅は、各測定日における、各点眼液及び基剤点眼前の眼圧値から各測定時間の眼圧値を減算した値とした。各測定時間における各個体の眼圧下降幅のうち、各個体において最大となる眼圧下降幅を平均した値を最大眼圧下降幅とした。また、各測定日の点眼後24時間において各個体の眼圧下降幅を平均した値を各測定時間における眼圧下降幅とした。

2) EP3受容体活性化の役割¹³⁾

セペタプロスト点眼液の眼圧下降作用に対するEP3受容体活性化の役割を正常眼圧サルで検討した。

前房内投与用基剤、又はEP3受容体拮抗薬 (ONO-AE3-240) を前房内投与した後、0.002%セペタプロスト点眼液又は基剤を20μL単回点眼し、点眼前並びに点眼後8、24及び26時間に眼圧測定を行った。

その結果、コントロール群 (前房内投与用基剤+基剤群) において、点眼後24時間に点眼前と比較し有意な眼圧下降が認められ、前房内投与時の全身麻酔あるいは前房内投与が眼圧に影響している可能性が考えられた。そこで、それらの影響を排除して、EP3受容体拮抗薬によるセペタプロスト点眼液の眼圧下降作用への影響を評価するために、コントロール群からの差分解析を実施した。

セペタプロスト点眼液群及びセペタプロスト点眼液+EP3受容体拮抗薬群のコントロール群からの差分解析の結果、点眼後8時間及び24時間においては、両群の間に有意差は認められなかった。一方で、点眼後26時間においては、群間で有意差が認められ、EP3受容体拮抗薬前房内投与により、セペタプロスト点眼液の点眼後26時間における眼圧下降作用が減弱することが示された。

以上より、点眼後早期の測定時間では、EP3受容体拮抗薬による眼圧下降の変化は認められず、点眼後後期の測定時間においては減弱が認められたことから、EP3受容体活性化は、セペタプロスト点眼液の眼圧下降作用の持続性に寄与することが示唆された。

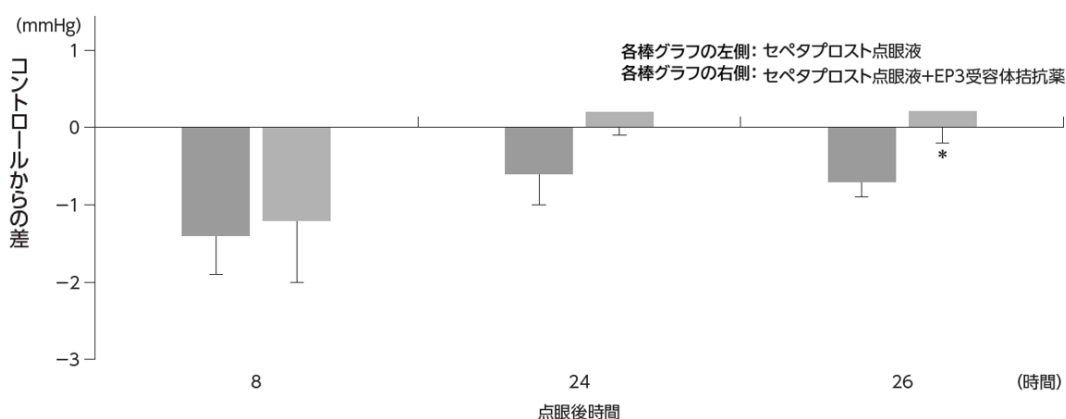
正常眼圧サルにおけるセペタプロスト点眼液の眼圧下降作用に対するEP3受容体拮抗薬の影響
～眼圧変化値～

群名	処置内容		点眼後の眼圧変化値 (mmHg)		
	前房内投与	点眼	8時間	24時間	26時間
コントロール	前房内投与用基剤	基剤	0.1±0.4	-1.1±0.3*	-0.7±0.4
EP3受容体拮抗薬	ONO-AE3-240	基剤	0.1±0.4	-0.2±0.4	0.0±0.4
セペタプロスト点眼液	前房内投与用基剤	0.002%セペタプロスト点眼液	-1.3±0.4*	-1.7±0.5*	-1.4±0.4*
セペタプロスト点眼液+EP3受容体拮抗薬	ONO-AE3-240	0.002%セペタプロスト点眼液	-1.1±0.9	-0.9±0.4*	-0.5±0.3

n=7、平均値±標準誤差

* : p<0.05 対応のあるt検定(経時測定型) (vs.点眼前値)

正常眼圧サルにおけるセペタプロスト点眼液の眼圧下降作用に対するEP3受容体拮抗薬の影響
～コントロール群からの差分解析～



n=7、平均値-標準誤差

*: p<0.05 対応のあるt検定(vs.セペタプロスト群)

(3) 作用発現時間・持続時間

第Ⅲ相検証試験(V. 5. (4).②比較試験の項参照)において、本剤は点眼後 12、16、20 時間のすべての測定時点での眼圧を有意に下降させた。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

V.5.(2) 臨床薬理試験 の項参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

特になし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

〈参考〉^{14),15),16)}

サルに0.008% ³H-セタプロスト点眼液30 μ L/眼を単回両眼点眼したとき、血漿中放射能濃度は最初の測定時点である点眼後5分にC_{max}に達し、点眼後6時間にはC_{max}の約1%まで減少したのち、T_{1/2} 8.7時間で緩やかに消失する二相性を示した。点眼時の見かけの吸収率(F_{app})は72.0%であった。

トキシコキネティクスとして、サルに0.003%、0.005%及び0.01%セタプロスト点眼液30 μ L/眼を1日2回39週間反復片眼点眼したとき、血漿中ONO-AG-367のC_{max}及びAUCは投与量の増加に伴って上昇した。反復点眼による蓄積及び雌雄差は認められなかった。

ラットにセペタプロストを0.4、2及び10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で1日1回26週間反復静脈内投与したとき、血漿中ONO-AG-367の C_{max} 及びAUCは投与量の増加に伴って上昇した。また、投与期間が長いほど $T_{1/2}$ は延長傾向を示した。

5. 分布

(1)血液－脳関門通過性

〈参考〉^{17),18)}

サルに0.008%³H-セペタプロスト点眼液30 $\mu\text{L}/\text{眼}$ を単回両眼点眼、あるいは雄性ラットに³H-セペタプロストを10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で単回静脈内投与したとき、脳において放射能がわずかに検出されたが、サル及びラットのいずれにおいても脳の放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも低かったことから、セペタプロスト及びその代謝物は、血液脳関門を通過し難いと考えられた。

(2)血液－胎盤関門通過性

〈参考〉¹⁹⁾

雌性ラット(妊娠18日)に³H-セペタプロストを10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で単回静脈内投与したときの投与後6時間までの母体及び胎児組織への分布を検討した。その結果、母体及び胎児組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で最初の測定時点である投与後5分に C_{max} を示した後、経時的に減少した。胎盤を介した胎児への放射能の分布が認められたものの、胎児腎臓(投与後6時間)を除いて、胎児組織中濃度は母体の血漿中濃度より低かった。

(3)乳汁への移行性

〈参考〉²⁰⁾

授乳期の雌性ラットに³H-セペタプロストを10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で単回静脈内投与したときの投与後6時間までの乳汁中排泄を検討した。その結果、乳汁中放射能濃度は投与後約15分に C_{max} を示した後、 $T_{1/2}$ 1.67時間で消失した。乳汁への放射能の移行が認められ、その消失は血漿($T_{1/2}$ 0.991時間)と比較して緩やかであった。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

〈参考〉¹⁷⁾

サルに0.008%³H-セペタプロスト点眼液30 $\mu\text{L}/\text{眼}$ を単回両眼点眼し、放射能の眼組織及び全身組織分布を検討した。その結果、点眼後0.5時間における眼組織中放射能濃度は、角膜で最も高く、次いで虹彩、眼瞼結膜、強膜、毛様体、眼球結膜、房水、脈絡膜、網膜、水晶体及び硝子体の順に高値を示した。房水では点眼後2時間、房水以外の眼組織では、最初の測定時点である点眼後0.5時間に C_{max} に達した。眼組織に移行した放射能は経時的に減少し、点眼後24時間の放射能濃度は、いずれの組織においてもそれぞれの C_{max} の2%以下であった。

メラニン色素含有組織である虹彩、毛様体及び脈絡膜中放射能濃度は、メラニン色素非含有組織と同様の $T_{1/2}$ で経時的に減少したことから、セペタプロスト及びその代謝物のメラニン親和性はないと考えられた。

ほとんどの全身組織における放射能濃度は、最初の測定時点である点眼後0.5時間に C_{max} に達したのち速やかに減少した。組織/血漿の放射能濃度比は、吸収及び排泄に関与する組織(胆嚢内胆汁、大腸、胆嚢、腎臓、肝臓、小腸、鼻粘膜、胃及び膀胱)で高値を示した。

各全身組織中放射能の $T_{1/2}$ は血漿の $T_{1/2}$ (20時間)と比べて短かったことから、セペタプロスト及びその代謝物が全身組織中に残留する可能性は低いと考えられた。

サルに0.008% ³H-セタプロスト点眼液を単回両眼点眼したときの眼組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)						T _{1/2} (時間) ^{a)}
	0.5時間	2時間	4時間	8時間	24時間	48時間	
房水	40.3	74.4	47.0	7.76	0.0586	0.00790	4.2
眼瞼結膜	82.0	10.4	2.70	0.673	0.107	0.128	NC
眼球結膜	40.5	3.65	2.77	0.329	0.0389	0.0781	NC
脈絡膜	27.8	8.53	6.75	0.967	0.0407	0.0174	7.3
角膜	755	611	297	49.1	1.77	0.609	6.6
虹彩	143	67.1	70.3	14.6	0.487	0.120	6.0
毛様体	71.4	40.1	21.3	5.18	0.0775	0.0302	5.7
水晶体	5.00	1.62	1.71	0.648	0.0980	0.0702	13
硝子体	4.43	0.516	0.330	0.149	0.0112	BLQ	NC
網膜	9.12	1.39	1.84	0.198	0.00948	BLQ	NC
強膜	77.6	25.5	10.4	2.33	0.131	0.0627	8.1

サルに0.008% ³H-セタプロスト点眼液を単回両眼点眼したときの全身組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)						T _{1/2} (時間) ^{a)}
	0.5時間	2時間	4時間	8時間	24時間	48時間	
血漿	1.01	0.0759	0.0440	0.0200	0.00535	0.00460	20
血液	0.652	0.0470	0.0300	0.0124	0.00391	0.00491	NC
顎下腺	0.317	0.0162	0.0722	BLQ	0.00349	0.00517	NC
舌下腺	0.295	0.0293	0.0195	BLQ	0.00241	BLQ	NC
耳下腺	0.413	0.0157	0.0239	BLQ	0.00665	BLQ	NC
鼻粘膜	0.827	0.552	0.0862	0.0885	0.00850	0.00910	13
甲状腺	0.170	0.0104	0.0105	BLQ	0.00320	0.00200	NC
大脳	0.0761	BLQ	0.00600	BLQ	0.00237	BLQ	NC
白色脂肪	0.170	BLQ	0.0191	BLQ	BLQ	BLQ	NC
胸腺	0.205	0.0118	0.00900	BLQ	BLQ	BLQ	NC
心臓	0.408	0.0235	0.0364	0.00336	0.00276	BLQ	NC
肺	0.682	0.0507	0.0225	0.0200	0.00785	0.00406	18
肝臓	8.72	0.645	0.272	0.276	0.0605	0.0233	12
胆嚢	2.52	3.06	0.669	1.05	0.122	0.0764	11
胆嚢内胆汁	15.3	55.5	21.4	24.0	5.29	2.37	12
腎臓	39.2	0.779	0.378	0.282	0.101	0.0424	15
副腎	0.653	0.0186	0.0147	0.00593	0.00248	0.00817	NC
脾臓	0.277	0.0131	0.0118	BLQ	0.00219	0.00654	NC
膵臓	0.398	0.0174	0.0263	0.00381	0.00432	BLQ	NC
骨格筋	0.167	0.00576	0.00596	BLQ	BLQ	0.00620	NC
皮膚	0.212	0.0365	0.0133	0.00560	0.0189	0.0193	NC
大腿骨	0.0344	BLQ	0.00270	BLQ	BLQ	BLQ	NC
精巣	0.278	0.0183	0.0223	BLQ	0.00369	BLQ	NC
胃	3.52	0.141	0.186	0.0409	0.0128	0.00376	12
小腸	1.50	1.51	0.560	0.122	0.0180	0.0150	14
大腸	0.295	1.03	0.681	2.14	0.211	0.0180	5.9
膀胱	0.988	0.184	0.149	0.0236	0.0133	0.00257	12

各値は平均値 (n=2)

eq.: ³H-セタプロスト当量、BLQ: 定量下限未満 (バックグラウンド値の2倍未満)、NC: 算出せず (消失相が確認できなかったため)

a): T_{1/2}は各組織中放射能濃度の平均値から算出し、算出時間範囲は8~48時間

(6) 血漿蛋白結合率

〈参考〉²¹⁾

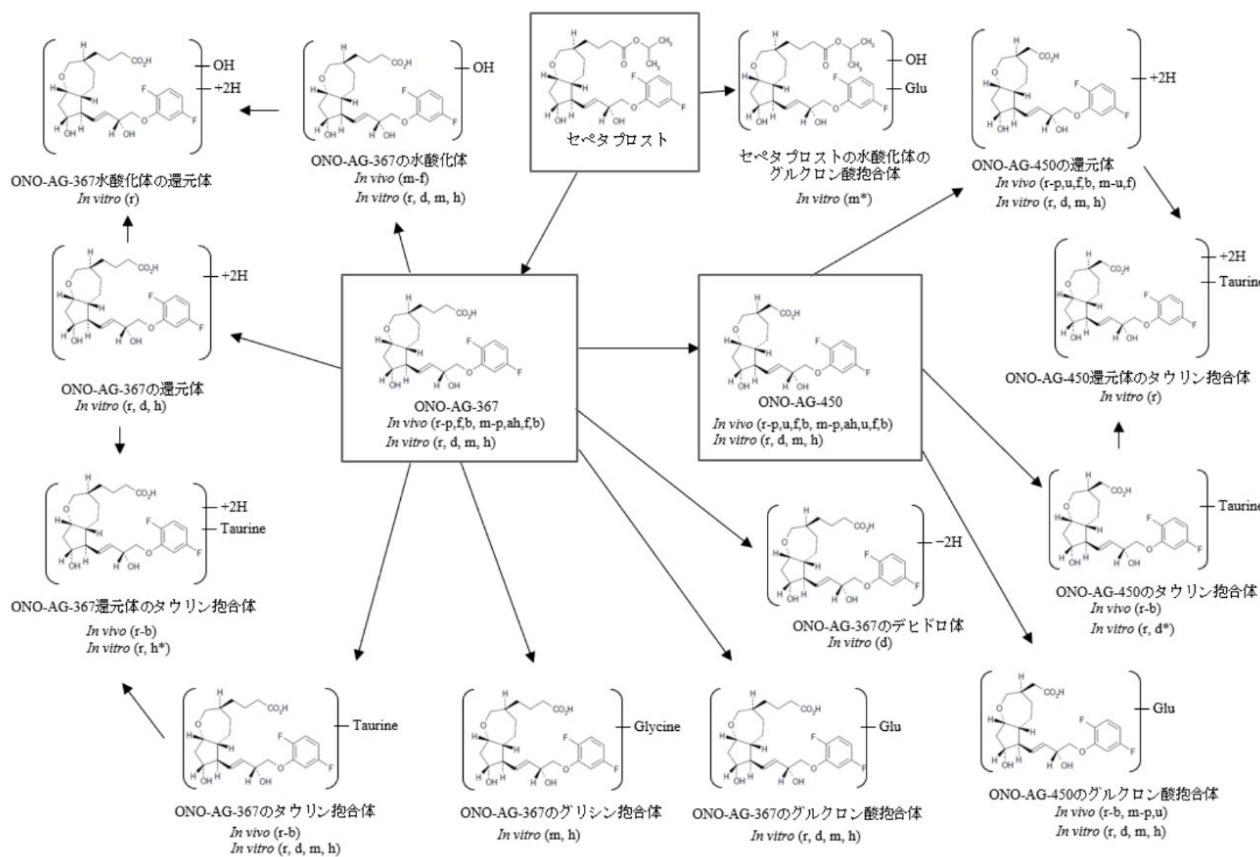
³H-ONO-AG-367 の *in vitro* 血清蛋白結合率は、78.3%~79.0%(ラット)、72.5%~73.5%(サル)、83.9%~85.4%(ヒト)であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 ²²⁾

セペタプロストは生体内で、まずONO-AG-367に加水分解され、その後β酸化によりONO-AG-450に代謝されると推測された。さらにONO-AG-367及びONO-AG-450は水酸化、還元、タウリン抱合、グルクロン酸抱合及びそれらの反応の組み合わせによって代謝されると推測された。

セペタプロストの推定代謝経路



動物種:ラット (r)、イヌ (d)、サル (m)、ヒト (h)

*In vivo*代謝試験マトリックス: 血漿 (p)、尿 (u)、胆汁 (b)、糞 (f)、房水 (ah)

Glu: グルクロン酸

*: ラジオクロマトグラム上では代謝物ピークとして選定されなかったが MS で検出

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率 ²³⁾

ONO-AG-367(最終濃度:0.1~10μmol/L)をNADPH(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸、還元型)存在下、ヒト肝ミクロソーム中(最終蛋白濃度:0.5~2mg protein/mL)で2時間インキュベートし、代謝におけるCYPの関与を調べた。その結果、反応液中ONO-AG-367濃度はインキュベーション開始直後から低下しなかったことから、ONO-AG-367の代謝にCYPは関与しないと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〈参考〉^{24),8)}

ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞と 500 ng/mL の ³H-セペタプロストを 4 時間インキュベーションし、生成した代謝物の比較を行った。いずれの動物種においてもインキュベーション開始後 4 時間の試料中における未変化体であるセペタプロストの存在割合は 1%未満であった。

HPLC-RAD(高速液体クロマトグラフ/放射線検出器)による分析の結果、ラットで 19 種、イヌで 17 種、サルで 15 種及びヒトで 12 種の代謝物が認められた。いずれの動物種においても主代謝物として ONO-AG-367 及びその β 酸化体である ONO-AG-450 が認められ、ヒト特異的代謝物は認められなかった。

主代謝物である ONO-AG-367 のヒト FP 受容体に対する EC₅₀ 値は 22.3nmol/L、ヒト EP3 受容体に対する EC₅₀ は 28.6nmol/L であった。(VI. 2. (1). 1) 受容体親和性及び選択性 の項参照)。

7. 排泄

〈参考〉^{25),26),27)}

サルに³H-セペタプロスト点眼液を単回両眼点眼したとき、点眼後48時間までに点眼放射能の79.9%が排泄され、尿及び糞中にそれぞれ46.2%及び33.7%が排泄された。

また、サルに³H-セペタプロストを静脈内投与したとき、投与放射能の32.6%が糞中排泄され、66.1%が尿中排泄された。糞中にセペタプロストは存在せず、主代謝物はONO-AG-450及びONO-AG-367 であった。尿中にセペタプロスト及びONO-AG-367は存在せず、主代謝物としてONO-AG-450が認められた。

ラットに³H-セペタプロストを静脈内投与したとき、投与放射能の70.7%が糞中排泄され、26.7%が尿中排泄された。胆汁中にセペタプロストは存在せず、主代謝物としてONO-AG-367タウリン抱合体及びONO-AG-450が認められた。尿中においてもセペタプロストは存在せず、主代謝物としてONO-AG-450が認められた。糞中においてもセペタプロストは存在せず、主代謝物として ONO-AG-450還元体、ONO-AG-450及びONO-AG-367が認められた。

また、胆管カニュレーションを施したラットに³H-セペタプロストを静脈内投与したとき、胆汁、尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の74.6%、22.7%及び0.4%が排泄されたことから、放射能は胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。

8. トランスポーターに関する情報

〈参考〉²⁸⁾

*In vitro*において各種ヒトトランスポーターのセペタプロスト及びONO-AG-367に対する基質認識性を検討した結果、セペタプロストはBCRP、ONO-AG-367はMATE2-K、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3の基質であることが示唆された。MATE2-K及びOAT3は腎排泄に関与するトランスポーターであるが、外国で実施された第I相試験において点眼後 24時間までの尿中に排泄されたONO-AG-367は投与量の10%未満であったことから、ONO-AG-367の主排泄経路は腎排泄でないと考えられた。したがって、これらトランスポーターを介する全身薬物相互作用の懸念はないと考えられた。また、OATP1B1又はOATP1B3に関しては、これらのトランスポーター阻害薬がセペタプロストと併用され血漿中ONO-AG-367濃度が増加した場合においても、十分な安全域を確保できることから、全身性の有害事象が生じる可能性は極めて低いと推察された。加えて、眼局所においては、併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤のこれらトランスポーター輸送に対する阻害活性の程度及び角膜におけるmRNAの発現量から、薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いと推察された。

また、*in vitro*においてセペタプロスト及びONO-AG-367が各種ヒトトランスポーターの輸送活性に及ぼす影響を検討した結果、セペタプロストは、BCRP、MATE1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1及びOCT2、ONO-AG-367はBCRP、OAT3、OATP1B1、OATP1B3及びOCT2の輸送活性を阻害することが示唆された。セペタプロスト及びONO-AG-367によるトランスポーター阻害作用が併用薬の消化管吸収及び全身クリアランスに影響を及ぼす可能性を評価した結果、パラメータ値は各トランスポーター阻害薬のカットオフ基準値をいずれも下回っていた。よって、本剤及びこ

れらトランスポーター基質となる薬物が併用投与された場合、セペタプロスト及びONO-AG-367が各トランスポーターの輸送活性を阻害することによって全身薬物相互作用を起こす可能性は極めて低いと考えられた。加えて眼局所においては、セペタプロスト及びONO-AG-367のこれらトランスポーター輸送に対する阻害活性の程度及び角膜における mRNAの発現量から、薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いと推察された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

2.1 一般的な「使用上の注意」の記載に準じて記載した。

本剤の有効成分もしくは添加剤に過敏性反応を示す可能性のある患者には本剤を投与しないこと。

〔承認時より記載〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着(メラニンの増加)による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者(日本人に多い)においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。[11.1.1、14.1 参照]

8.2 角膜上皮障害(点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん)があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。

〈解説〉

8.1 本剤の承認時までの臨床試験において、虹彩色素過剰、眼瞼色素沈着、睫毛の異常及び眼瞼部多毛が認められた。本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着(メラニンの増加)による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがあり、特に虹彩色素沈着は非可逆的な経過をたどるおそれがある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、早期発見のため患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際してはこれらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者に指導すること。

〔承認時より記載〕

8.2 本剤の承認時までの臨床試験において、点状角膜炎等の角膜上皮障害が認められた。本剤投与中にしみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。

〔承認時より記載〕

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者

嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすおそれがある。

9.1.2 眼内炎(虹彩炎、ぶどう膜炎)のある患者

FP受容体作動薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。

9.1.3 閉塞隅角緑内障の患者

使用経験がない。

〈解説〉

9.1.1 本剤の承認時までの臨床試験において、黄斑浮腫の発現は認められなかった。しかし、他のFP受容体作動薬で無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者に使用した場合に、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こしたとの報告があることから記載した。これらの患者には慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.2 本剤は眼内炎(虹彩炎、ぶどう膜炎)のある患者を対象とした臨床試験を実施しておらず、当該疾患に対する使用経験はないが、他のFP受容体作動薬でこれらの患者に使用した場合に、眼圧上昇がみられたとの報告があることから記載した。これらの患者には慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

9.1.3 本剤は承認時までに閉塞隅角緑内障の患者を対象とした臨床試験を実施しておらず、当該疾患に対する使用経験がないことから記載した。これらの患者には慎重に投与すること。

〔承認時より記載〕

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ウサギに静脈内投与した場合、母動物への影響として、 $0.04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (ヒト点眼時の2倍の曝露量(AUC))で、流産及び外陰部出血が認められ、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (ヒト点眼時の5.8倍の曝露量(AUC))では黄体退行が認められた。胚・胎児への影響としては $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (ヒト点眼時の5.8倍の曝露量(AUC))で全胚死亡や高頻度の着床後胚死亡に伴う胎児生存率の減少が認められ、胎児体重の減少も認められた。また、非妊娠のサルを用いて静脈内投与した場合の子宮収縮への影響を評価したところ、 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (ヒト点眼時の4倍の曝露量(AUC))で軽微な自発収縮の亢進が認められた。

〈解説〉

本剤は妊産婦への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。妊婦又は妊娠している可能

性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与を検討すること。

IX.2.(5) 生殖発生毒性試験 の項参照

〔承認時より記載〕

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット: 静脈内投与)で乳汁中への移行が報告されている。

〈解説〉

本剤は授乳中の女性への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。なお、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。

VII.5.(3) 乳汁への移行性 の項参照

〔承認時より記載〕

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

本剤の臨床試験は18歳以上を対象としており、小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから記載した。

〔承認時より記載〕

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 虹彩色素沈着(0.3%) [8.1参照]

〈解説〉

本剤の承認時までの臨床試験における副作用発現状況に基づいて記載した。虹彩色素沈着は非可逆的な経過をたどるおそれがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には、臨床状態に応じて投与を中止するなどの処置を行うこと。

〔承認時より記載〕

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
眼	結膜充血(29.6%)、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、多くなる等)(18.2%)、眼瞼部多毛	眼瞼色素沈着、眼瞼炎、点状角膜炎等の角膜障害、眼乾燥感、眼刺激	眼のそう痒感、結膜浮腫、眼脂	黄斑浮腫、眼瞼溝深化

〈解説〉

承認時までの臨床試験の副作用発現状況に基づいて記載した。副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお、「結膜充血」は、本剤で認められた副作用（項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照）のうち、結膜充血91例と眼充血2例の合算、「睫毛の異常（睫毛が長く、太く、多くなる等）」は睫毛の成長44例、睫毛変化18例、睫毛剛毛化13例、睫毛色素過剰6例、睫毛乱生1例、長睫毛症1例の合算、「眼瞼部多毛」は眼瞼のうぶ毛変化19例と多毛症4例の合算、「眼瞼炎」は眼瞼紅斑6例と眼瞼浮腫1例の合算、「点状角膜炎等の角膜障害」は点状角膜炎4例、角膜炎2例、角膜障害1例の合算、「眼乾燥感」はドライアイ4例と眼の異常感（眼の乾燥感）1例の合算として記載した。「睫毛の異常（睫毛が長く、太く、多くなる等）（18.2%）」の発現頻度については、睫毛の成長、睫毛変化、睫毛剛毛化、睫毛色素過剰、睫毛乱生、長睫毛症が同一症例で複数発現した場合には1例として算出している。

黄斑浮腫及び眼瞼溝深化については、本剤の承認時までの臨床試験において副作用の発現は認められなかったが、他のFP受容体作動薬の添付文書に記載されているため、本剤においても頻度不明の副作用として記載した。

〔承認時より記載〕

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験の併合解析における副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現状況一覧表

安全性解析対象症例		314例	
副作用発現症例数(%)		140例(44.6%)	
副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
眼障害	138 (43.9)	眼障害(つづき)	
結膜充血	91 (28.9)	羞明	1 (0.3)
睫毛の成長	44 (14.0)	結膜炎	1 (0.3)
眼瞼のうぶ毛変化	19 (6.0)	結膜刺激	1 (0.3)
睫毛変化	18 (5.7)	角膜障害	1 (0.3)
眼瞼色素沈着	13 (4.1)	眼瞼浮腫	1 (0.3)
睫毛剛毛化	13 (4.1)	虹彩色素過剰	1 (0.3)
眼瞼紅斑	6 (1.9)	光視症	1 (0.3)
睫毛色素過剰	6 (1.9)	睫毛乱生	1 (0.3)
ドライアイ	4 (1.2)	長睫毛症	1 (0.3)
眼刺激	4 (1.2)	皮膚および皮下組織障害	4 (1.3)
点状角膜炎	4 (1.2)	多毛症	4 (1.3)
眼そう痒症	3 (0.9)	心臓障害	1 (0.3)
眼の異常感	2 (0.6)	動悸	1 (0.3)
結膜浮腫	2 (0.6)	感染症および寄生虫症	1 (0.3)
眼脂	2 (0.6)	結膜炎	1 (0.3)
眼充血	2 (0.6)	臨床検査	1 (0.3)
角膜炎	2 (0.6)	白血球数増加	1 (0.3)
眼の異物感	1 (0.3)	神経系障害	1 (0.3)
結膜嚢胞	1 (0.3)	頭痛	1 (0.3)

（承認時までの012601IN試験，101260005LT試験，101260006LT試験を併合）

副作用名は、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J version (25.0)）の基本語を使用

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・ 本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装着している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5～10分間の間隔をあけて再装着すること。
- ・ 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・ 患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・ 点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取るか、洗顔すること。[8.1参照]
- ・ 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

〈解説〉

- ・ ソフトコンタクトレンズはベンザルコニウム塩化物等の点眼液の成分を吸着しやすい材質であり、レンズに吸着したベンザルコニウム塩化物が角膜障害を起こす可能性があることから、本剤点眼前にレンズを外し、涙液中のベンザルコニウム塩化物濃度が十分に低下した後にレンズを再装着するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

- ・ 点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると、眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。

〔承認時より記載〕

- ・ 点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。

〔承認時より記載〕

- ・ 点眼のとき、眼瞼にあふれた液をそのままにしておくと、皮膚に吸収されて感作されたり、眼瞼の色調変化や眼周囲の多毛化が起こったりする可能性がある。あふれた液は清潔なガーゼやティッシュでふき取るか、洗顔するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

- ・ 他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²⁹⁾

試験項目		動物種又は試験材料	投与経路	投与期間	投与量又は処置濃度	特記すべき所見
中枢神経系	機能観察 総合評価法	サル	静脈内	単回	2、20、200μg/kg	<u>200μg/kg投与時</u> : 動作緩慢、運動失調、接触反応の低下、流涎、嘔吐及び軟便、瞳孔径の散大及び縮小 <u>無影響量</u> : 20μg/kg
心血管系	心電図、 血圧	サル	静脈内	単回	0.02、0.04、0.06、 0.2、2、20μg/kg	<u>2、20μg/kg投与時</u> : 血圧上昇及び心拍数増加 <u>無影響量</u> : 0.2μg/kg
	hERG チャンネル電流	hERG発現 HEK293細胞	<i>In vitro</i>	—	セペタプロスト: 0.0488、0.153、 0.627、2.14、 5.16μmol/L ONO-AG-367: 0.1、1、10μmol/L	<u>セペタプロスト0.627、2.14及び5.16 μmol/L</u> : 濃度依存的にhERGチャンネル電流を阻害 <u>セペタプロストのIC₅₀値</u> : 5.2μmol/L <u>ONO-AG-367</u> : 影響なし
	心筋活動 電位	モルモット 摘出乳頭筋	<i>In vitro</i>	—	セペタプロスト: 0.1、0.689、 5.28μmol/L ONO-AG-367: 0.1、1、10μmol/L	<u>セペタプロスト5.28μmol/L</u> : 30%、50%及び90%活動電位持続時間の短縮 <u>ONO-AG-367</u> : 影響なし
呼吸系	呼吸数、 1回換気量	サル	静脈内	単回	0.02、0.04、0.06、 0.2、2、20μg/kg	<u>0.06、0.2、2及び20μg/kg投与時</u> : 呼吸数増加及び1回換気量低下 <u>無影響量</u> : 0.04μg/kg
血液系	血小板凝集	ヒト多血小板血漿	<i>In vitro</i>	—	ONO-AG-367: 0.1、1、10、 100μmol/L	<u>ADP及びコラーゲンの血小板凝集の亢進作用</u> : それぞれ1μmol/L以上及び10μmol/L以上 <u>血小板凝集抑制作用</u> : 影響なし <u>血小板凝集惹起作用</u> : 影響なし
	凝固及び線溶系	ヒト血漿	<i>In vitro</i>	—	ONO-AG-367: 0.1、1、10、 100μmol/L	影響なし
	血小板凝集、凝固及び線溶系	ラット血漿	<i>In vitro</i>	—	ONO-AG-367: 0.001、0.01、0.1、 1μmol/L	影響なし
腎・泌尿器系	尿量・尿中電解質排泄	ラット	静脈内	単回	0.1、1、10、 100μg/kg	<u>10及び100μg/kg投与時</u> : 尿量の増加、尿pHの低下及び尿中電解質(Na、K及びCl)の総排泄量の増加 <u>無影響量</u> : 1μg/kg
生殖器系	子宮収縮	サル	静脈内	単回	0.02、0.06、0.2、 2μg/kg	<u>0.2μg/kg投与時</u> : 自発収縮の軽微な亢進 <u>2μg/kg投与時</u> : 投与終了後2～5分を最大とする明らかな収縮、収縮曲線下面積、平均収縮圧及び最大収縮圧の増加 <u>無影響量</u> : 0.06μg/kg

眼	瞳孔径 眼屈折率	サル	点眼 (片眼)	単回投与 (無変化群 及び散瞳 群)又は1 日2回、最 長8日間 (縮瞳群)*	0.01%セベタプロスト 点眼液	投与後2～6時間後:散瞳、縮瞳 眼屈折率:影響なし
---	-------------	----	------------	---	---------------------	------------------------------

※ 感受性検査として、0.01%セベタプロスト点眼液を左眼角膜上に、点眼液基剤を右眼角膜上に点眼投与し、瞳孔径を測定した。感受性検査の結果から、左眼に右眼と比較して1.0mm以上拡大した個体を散瞳群、左右の瞳孔径の差が0.5mm以下の個体を縮瞳群及び無変化群に振り分けた。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験³⁰⁾

動物種	投与経路	投与期間	投与量	主な所見	無毒性量
サル	点眼 (片眼)	4週間 (休薬4週間)	0.0003%、0.001%、 0.005%、0.01% 6時間間隔、1日2回 (30μL/眼)	<u>0.001%以上</u> : 一過性の散瞳又は縮瞳 <u>0.005%以上</u> : 一過性の眼球結膜の出血、 眼球結膜又は眼瞼結膜の充血	0.0003%
サル	点眼 (片眼)	13週間 (休薬4週間)	0.001%、0.003%、 0.005%、0.01% 6時間間隔、1日2回 (30μL/眼)	<u>0.01%</u> : 一過性の結膜充血(毒性学的に意 義のない薬理学的作用)	0.01%
サル	点眼 (片眼)	39週間 (休薬4週間)	0.003%、0.005%、 0.01% 6時間間隔、1日2回 (30μL/眼)	<u>0.003%以上</u> : 瞳孔径への影響 <u>0.005%</u> : 虹彩色素沈着 <u>0.005%以上</u> : 上眼瞼の深化 (いずれも毒性学的に意義のない変化)	0.01%
ラット	点眼 (片眼)	4週間	0.001%、0.003%、 0.01% 1日1回(10μL/眼)	<u>0.001%以上</u> : 虹彩血管収縮(毒性学的に 意義のない変化) <u>0.01%</u> : 網膜血管収縮、虹彩褪色、網膜赤 色点(斑)、網膜出血及び網膜ひだ/ロゼット を伴った網膜萎縮	0.003%
ラット	静脈内	4週間 (休薬4週間)	0、1、10 及び100μg/kg/日	<u>1μg/kg/日</u> : 硝子体出血 <u>10μg/kg/日</u> : 網膜赤色点(斑) <u>10μg/kg/日以上</u> : 尿中Na濃度及び尿中Cl 濃度あるいは総排泄量の低値、血小板数 の低値 <u>100μg/kg/日</u> : 耳介蒼白、一過性の自発運 動減少、呼吸緩徐あるいは呼吸深大、硝子 体出血、ヘマトクリット値の低値、ヘモグロビ ン量の低値、網赤血球百分率の高値及び プロトロンビン時間の短縮、ALT及びγ-GTP の高値、腎臓相対重量の高値、脾臓の髓 外造血	0.3μg/kg/日
		4週間	(追加試験: 無毒性 量の検討) 0、0.03、 0.1及び0.3μg/kg/日	影響なし	
ラット	静脈内	13週間 (休薬4週間)	0、0.1、0.3、1 及び10μg/kg/日	<u>10μg/kg/日</u> : 大腿骨髄及び胸骨髄の限局 的な骨髄細胞減少、脾臓での髓外造血 (回復性が認められた)	1μg/kg/日

ラット	静脈内	26週間 (休薬4週間)	0、0.4、2 及び10µg/kg/日	<p><u>2µg/kg/日以上</u>: 脾臓重量の高値、大腿骨髄及び胸骨髄に局所的な細胞密度の低下(雄)</p> <p><u>10µg/kg/日</u>: 網赤血球数の高値及び血小板数の低値、脾臓での髄外造血の増加、大腿骨髄及び胸骨髄に局所的な細胞密度の低下(雌)、大腿骨及び胸骨の骨梁の増加(雄)(骨髄の細胞密度を除く所見は回復性が認められた)</p>	雄: 0.4µg/kg/日 雌: 2µg/kg/日
サル	静脈内	4週間 (休薬4週間)	0、2、20 及び200µg/kg/日	<p><u>20µg/kg/日以上</u>: 流涎、嘔吐及び泥状便、軟便あるいは水様便といった糞便性状の異常、運動性の低下、体重減少及び体重の低値(雄)、胸腺重量の低値(雄)、胸腺の萎縮(雌)、皮下組織の脂肪細胞の萎縮性変化(雌)</p> <p><u>200µg/kg/日</u>: 体重の低値(雌)、血中IP、CI及び総コレステロールの低値、尿中Na及びClの低値、胸腺重量の低値(雌)、副腎重量の高値(雌)、心臓、骨髄及び皮下組織における脂肪細胞の萎縮性変化、胸腺及び脾臓の萎縮(いずれも回復性が認められた)</p>	2µg/kg/日

(3) 遺伝毒性試験³¹⁾

試験系	動物種又は試験材料	処置又は投与経路	結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌株: TA100、TA1535、TA98及びTA1537 大腸菌株: WP2uvrA	非代謝活性化条件及び代謝活性化条件下でのプレインキュベーション法	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	短時間処理法(非代謝活性化条件下及び代謝活性化条件下)及び連続処理法24時間処理	陰性
小核試験	ラット	24時間間隔3回腹腔内投与 (0、1、3及び10mg/kg)	陰性

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験³²⁾

試験項目	動物種	投与経路	① 投与期間 ② 投与量	主な所見	無毒性量
受胎能 及び 初期胚発生	ラット	静脈内	① 雄: 交配前4週間、交配期間及び剖検前日まで 雌: 交配前2週間、交配期間及び着床日まで ② 0、3、10 及び 30µg/kg/日	<p>親動物の一般毒性: <u>30µg/kg/日</u>: 死亡(雄)</p> <p><u>生殖能への影響</u>: 影響なし</p> <p><u>初期胚発生への影響</u>: 影響なし</p>	<p>一般毒性(親動物): 雄: 10µg/kg/日 雌: 30µg/kg/日</p> <p>生殖能(親動物): 30µg/kg/日</p> <p>初期胚発生: 30µg/kg/日</p>
胚・ 胎児発生	ラット	静脈内	① 妊娠6日～17日 ② 0、1、3及び10µg/kg/日	<p><u>10µg/kg/日</u>: 死亡胚胎児数の高値、着床後胚死亡率の高値、生存胎児数の低値、胎児生存率の低値、胎児体重の低値、高頻度の骨格異常及び変異、骨化数の低値</p>	<p>一般毒性(母動物): 10µg/kg/日</p> <p>胚・胎児発生: 3µg/kg/日</p>

	ウサギ	静脈内	① 妊娠6日～18日 ② 0、0.02、0.04及び 0.1µg/kg/日	0.04µg/kg/日以上：(母動物)流産及び外陰部出血、体重増加の抑制、軽度の摂餌量低下 0.1µg/kg/日：(母動物)卵巣中の黄体退縮、(胎児)全胚死亡、高頻度の着床後胚死亡、胎児生存率及び生存胎児数の低値、胎児体重の低値	一般毒性(母動物)： 0.02µg/kg/日 胚・胎児発生： 0.04µg/kg/日
出生前後の発生並びに母体機能	ラット	静脈内	① 妊娠6日～分娩後20日 ② 0、0.3、1及び3µg/kg/日	母動物及び出生児への影響なし	一般毒性(母動物)： 3µg/kg/日 胎児・出生児発達： 3µg/kg/日

(6) 局所刺激性試験³³⁾

試験項目	動物種	投与経路	① 投与期間 ② 投与量	主な所見
眼刺激性	ウサギ	点眼 (片眼)	① 1日 ② 0.0003%、0.001%、0.005%、 0.01%を10回点眼(30µL/眼)	0.0003%以上：瞬目回数の増加、結膜充血
	ウサギ	点眼 (片眼)	① 4週間 ② 0.0003%、0.001%、0.005%、 0.01%を6時間間隔、1日2 回点眼(30µL/眼)	0.0003%以上：一過性の結膜充血(点眼液濃度によらず同程度で翌日の点眼までに消失)

(7) その他の特殊毒性³⁴⁾

試験系	動物種又は試験材料	試験方法	結果
皮膚感作性試験	モルモット	Maximization Test	陰性
光安全性に関する初期評価	—	290～700nmの波長での光吸収性を評価	陰性

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: 処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

有効成分: 劇薬

2. 有効期間

3年 (安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド : あり

・くすりのしおり : あり

・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2025年8月25日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日: 2025年8月25日

承認番号: 30700AMX00203000

薬価基準収載年月日: 2025年10月22日

販売開始年月日: 2025年10月23日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査期間満了期日：2033年8月24日

11. 再審査期間

8年：2025年8月25日～2033年8月24日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2026年10月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
1319766Q1026	1319766Q1026	129962501	622996201

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

引用番号	書誌事項	資料番号	PMID
1)	社内資料:第I相PK試験(101260007LT)(2025年8月25日承認、CTD2.7.2.2.2)	[67101]	—
2)	Harris A,et al.: J Glaucoma.2016; 25: 826-833	[67145]	27300645
3)	Berlin MS,et al.: Br J Ophthalmol.2016; 100: 843-847	[67146]	26453641
4)	AG Konstas,et al.: Adv Ther.2025; 42: 3810-3825	[67148]	40493333
5)	Wirta DL,et al.: J Ocul Pharmacol Ther.2022; 38: 240-251	[67147]	35167779
6)	社内資料:第III相検証試験(101260005LT)(2025年8月25日承認、CTD2.7.6.5)	[67104]	—
7)	社内資料:第III長期投与試験(101260006LT)(2025年8月25日承認、CTD2.7.6.9)	[67117]	—
8)	社内資料:受容体親和性及び選択性に関する試験(2025年8月25日承認、CTD2.6.2.2.1)	[67105]	—
9)	社内資料:房水動態試験(2025年8月25日承認、CTD2.6.2.2.2)	[67134]	—
10)	社内資料:正常眼圧イヌにおける眼圧下降作用 -単回点眼試験-(2025年8月25日承認、CTD 2.6.2.2.2)	[67135]	—
11)	社内資料:正常眼圧サルにおける眼圧下降作用 -単回点眼試験-(2025年8月25日承認、CTD 2.6.2.2.2)	[67149]	—
12)	社内資料:正常眼圧サルにおける眼圧下降作用 -反復点眼試験-(2025年8月25日承認、CTD 2.6.2.2.2)	[67150]	—
13)	社内資料:正常眼圧サルにおける眼圧下降作用 -EP3受容体活性化の役割-(2025年8月25日承認、CTD 2.6.2.2.2)	[67136]	—
14)	社内資料:サル単回点眼時及び静脈内投与時の血漿中放射能濃度(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.3.1.1)	[67118]	—
15)	社内資料:サル39週間反復点眼時の血漿中セペタプロスト及びONO-AG-367濃度(トキシコキネティクス)(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.3.1.2)	[67119]	—
16)	社内資料:ラット26週間反復静脈内投与時時の血漿中ONO-AG-367濃度(トキシコキネティクス)(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.3.2.1)	[67120]	—
17)	社内資料:サル眼組織及び全身組織分布(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.4.1)	[67102]	—
18)	社内資料:ラット全身組織分布(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.4.2)	[67121]	—
19)	社内資料:胎盤透過性及び胎児分布(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.4.3)	[67124]	—
20)	社内資料:ラット乳汁中排泄(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.6.4)	[67132]	—
21)	社内資料:蛋白結合(in vitro)(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.4.4)	[67122]	—
22)	社内資料:推定代謝経路(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.5.3)	[67103]	—
23)	社内資料:代謝に関与する酵素(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.5.4)	[67126]	—
24)	社内資料:In vitro 代謝物プロファイル(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.5.1)	[67144]	—
25)	社内資料:サル単回静脈内投与時の尿及び糞中排泄(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.6.2)	[67129]	—
26)	社内資料:サル単回点眼時の尿及び糞中排泄(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.6.1)	[67130]	—
27)	社内資料:ラット単回静脈内投与時の胆汁、尿及び糞中排泄(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.6.3)	[67131]	—
28)	社内資料:薬物相互作用(2025年8月25日承認、CTD2.6.4.1.6)	[67133]	—
29)	社内資料:安全性薬理試験(2025年8月25日承認、CTD2.6.2.4)	[67137]	—
30)	社内資料:反復投与毒性試験(トキシコキネティクス評価を含む)(2025年8月25日承認、CTD2.6.6.3)	[67138]	—
31)	社内資料:遺伝毒性試験(2025年8月25日承認、CTD2.6.6.4)	[67139]	—
32)	社内資料:生殖発生毒性試験(2025年8月25日承認、CTD2.6.6.6)	[67140]	—
33)	社内資料:局所刺激性試験(2025年8月25日承認、CTD2.6.6.7)	[67141]	—
34)	社内資料:その他の毒性試験(2025年8月25日承認、CTD2.6.6.8)	[67142]	—

2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(発売されていない)(2025年10月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし