

審議結果報告書

令和 7 年 8 月 14 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] セタネオ点眼液0.002%
[一 般 名] セペタプロスト
[申 請 者 名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 9 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 7 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

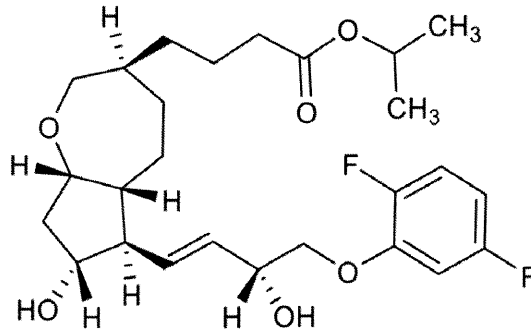
令和7年7月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] セタネオ点眼液 0.002%
[一 般 名] セペタプロスト
[申 請 者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年9月26日
[剤形・含量] 1 mL 中にセペタプロスト 0.02 mg を含有する水性点眼剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_{26}H_{36}F_2O_6$

分子量: 482.56

化学名:

(日 本 名) 4-((3*S*,5*aR*,6*R*,7*R*,8*aS*)-6-((1*E*,3*R*)-4-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-3-ヒドロキシブタ-1-エン-1-イル]-7-ヒドロキシオクタヒドロ-2*H*-シクロペンタ[*b*]オキセピン-3-イル}ブタン酸プロパン-2-イル

(英 名) 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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の緑内障、高眼圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

緑内障、高眼圧症

[用法及び用量]

1回1滴、1日1回点眼する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 5 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] セタネオ点眼液 0.002%
[一 般 名] セペタプロスト
[申 請 者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 9 月 26 日
[剤形・含量] 1 mL 中にセペタプロスト 0.02 mg を含有する水性点眼剤
[申請時の効能・効果] 緑内障、高眼圧症
[申請時の用法・用量] 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	23
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	34
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	35

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、小野薬品工業株式会社で創製された、プロスタノイド FP 受容体及び EP3 受容体に対するアゴニスト作用を有する化合物（ONO-AG-367）のプロドラッグであるセペタプロスト（本薬）を 0.002% 含有する水性点眼剤である。

本邦において、20 年 月から本剤の臨床試験が開始され、今般、申請者は、緑内障及び高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行った。

なお、2025 年 4 月現在、海外において本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のセペタプロストは により MF 登録番号 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は白色の結晶性の粉末又は粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、 、pH、分配係数及び比旋光度について検討されている。また、原薬には、少なくとも 3 種類の結晶形（ 、 及び ）が認められているが、実生産における製造方法では のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR（¹H-、¹³C-NMR）、MS、UV 及び単結晶 X 線結晶構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS、IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、ジアステレオマー（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン袋に入れ、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 mL 中に原薬 0.02 mg を含有する点眼剤である。製剤には、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、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は受入試験、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、並びに包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。重要工程として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
XXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
XXXX	XXXXXXXXXXXX
XXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX
XXXX	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
確認試験	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、セペタプロスト定量法（HPLC）、ベンザルコニウム塩化物定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	40%RH	ポリプロピレン製容器 ／シュリンクラベル包装 ／紙箱	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	25%RH 以下		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリプロピレン製容器に入れ、シュリンクラベル包装し、これを紙箱に入れ室温で保存するとき、XXXXカ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。また、一部の試験では、本薬の活性代謝物である ONO-AG-367 についても検討が行われた。以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 プロスタノイド受容体に対する親和性 (CTD 4.2.1.1-1)

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、各受容体に対する本薬及び ONO-AG-367 の結合親和性を受容体結合試験により検討した結果は、表 4 のとおりであった。

表 4 各種プロスタノイド受容体に対する阻害作用

	Ki 値 (nmol/L)							
	ヒト EP1	ヒト EP2	ヒト EP3	マウス EP4	ヒト FP	マウス DP	マウス IP	マウス TP
本薬	>10000 ^{a)}	>10000 ^{a)}	>10000 ^{a)}	>10000 ^{a)}	16.8	>10000 ^{a)}	>10000 ^{a)}	>10000 ^{a)}
ONO-AG-367	734	>10000 ^{a)}	25.0	>10000 ^{a)}	0.73	>10000 ^{a)}	>10000 ^{a)}	>10000 ^{a)}

検討回数: 3 回

a) 検討に用いた最高濃度 (10000 nmol/L) における阻害率が 50%未満。

3.1.2 プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性 (CTD 4.2.1.1-2)

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、各受容体に対する本薬及び 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結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 各種プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性

	EC ₅₀ 値 (nmol/L)			
	ヒト FP	ヒト EP3	マウス FP	マウス EP3
本薬	3030	>10000 ^{a)}	1530	4510
ONO-AG-367	22.3	28.6	11.1	14.8

検討回数: 3 回

a) 検討に用いた最高濃度 (10000 nmol/L) における反応率が 50%未満。

3.1.3 正常眼圧イヌにおける本薬の眼圧下降作用 (CTD 4.2.1.1-3)

イヌの片眼に本薬 (0.0001~0.001%) 点眼液、LAT 0.005%点眼液、TIM 0.5%点眼液、LAT 0.005%及び TIM 0.5%の配合点眼液又は基剤それぞれ 30 µL を単回点眼し、点眼前並びに点眼 2、4、6、8 及び 24 時間後に眼圧を測定した。その結果、最大眼圧下降幅¹⁾及び点眼 24 時間後における点眼前からの眼圧下降幅は表 6 のとおりであった。

表 6 最大眼圧下降幅及び点眼 24 時間後における点眼前からの眼圧下降幅

	最大眼圧下降幅 (mmHg)	点眼 24 時間後における点眼前からの眼圧下降幅 (mmHg)
本薬 0.0001%群	4.9 ± 0.73	2.4 ± 0.65
本薬 0.0003%群	6.5 ± 0.49	4.1 ± 0.55
本薬 0.001%群	7.0 ± 0.34	5.1 ± 0.49
LAT 群	5.4 ± 0.59	2.4 ± 0.52
TIM 群	3.2 ± 0.85	0.9 ± 0.87
LAT/TIM 群	6.0 ± 0.40	3.2 ± 0.36
対照 (基剤) 群	0.7 ± 0.61	0.1 ± 0.62

1) 各測定時点における点眼前からの眼圧下降幅の平均値のうち最大の値

3.1.4 正常眼圧サルにおける本薬の眼圧下降作用 (CTD 4.2.1.1-4、CTD 4.2.1.1-5)

サルの片眼に本薬 (0.00001~0.003%)、LAT 0.005%又は基剤それぞれ 30 μ L を単回点眼し、点眼直前並びに点眼 4、8、12、24、48、72 及び 96 時間後に眼圧を測定した。その結果、最大眼圧下降幅²⁾は、本薬 0.00001%、0.00003%、0.0001%、0.0003%、0.001%及び 0.003%群でそれぞれ 0.93、1.63、2.90、4.31、5.63 及び 5.94 mmHg、LAT 群で 2.98 mmHg であり、点眼直前の眼圧値からの平均眼圧変化幅が最大となった時点は、本薬では眼圧値の変動がみられなかった 0.00001%群を除き点眼 12 時間後、LAT 群では点眼 4 時間後であった。また、投与 24 時間後の眼圧下降幅は、本薬 0.00001%、0.00003%、0.0001%、0.0003%、0.001%及び 0.003%群でそれぞれ 0.21、1.04、1.56、2.63、3.26 及び 3.65 mmHg、LAT 群で 0.66 mmHg であった。

サルの片眼に本薬 (0.0001~0.001%)、LAT 0.005%又は基剤それぞれ 30 μ L を 1 日 1 回 14 日間反復点眼し、点眼 1、4、7、11 及び 14 日目において、点眼直前並びに点眼 4、8、12 及び 24 時間後に眼圧を測定 (14 日目においては、点眼後 48、72 及び 96 時間にも測定) した。その結果、1~14 日目における初回点眼直前の眼圧値からの最大眼圧下降幅²⁾は、本薬 0.0001%、0.0003%及び 0.001%群でそれぞれ 3.16~3.60、4.41~4.88 及び 5.29~5.59 mmHg、LAT 群で 2.54~3.08 mmHg であった。また、1~14 日目の投与 24 時間後における初回点眼前からの眼圧下降幅は、本薬 0.0001%、0.0003%及び 0.001%群でそれぞれ 1.86~2.18、2.51~3.39 及び 3.63~4.16 mmHg、LAT 群で 0.19~0.86 mmHg であった。

3.1.5 房水動態に対する本薬の影響 (CTD 4.2.1.1-7、CTD 4.2.1.1-8)

片眼の線維柱帯部分にアルゴンレーザー照射により惹起した高眼圧サルの両眼に本薬 0.002%又は基剤それぞれ 20 μ L を 1 日 1 回 7 日間点眼し、投与 7 日目の点眼後の房水動態をフルオロフォトメトリー法により測定した。その結果、処置眼における本薬群及び基剤群の房水流量はそれぞれ 3.08 ± 0.59 及び 3.01 ± 0.46 μ L/min (基剤群に対する本薬群の増加率³⁾: 2.5%) であり明確な差は認められなかったが、房水流出率はそれぞれ 0.43 ± 0.13 及び 0.25 ± 0.04 μ L/min/mmHg (基剤群に対する本薬群の増加率³⁾: 68.4%)、ぶどう膜強膜流出量はそれぞれ 3.68 ± 1.25 及び 2.15 ± 0.56 μ L/min (基剤群に対する本薬群の増加率³⁾: 70.7%) であり、いずれも本薬群で増加する傾向が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 オフターゲット作用の検討 (CTD 4.2.1.2-1)

66 種の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する結合試験により、本薬及び ONO-AG-367 の結合能を検討した結果、検討されたいずれの分子に対しても検討濃度 (10 μ mol/L) において本薬及び ONO-AG-367 は 50%を超える阻害作用を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬及び ONO-AG-367 を用いた安全性薬理試験成績の概略は表 7 のとおりであった。

2) 各個体における眼圧下降幅の最大値の平均値

3) (本薬群の平均値 - 基剤群の平均値) / 基剤群の平均値 $\times$ 100 (%)

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	サル (雄雌各 3 例／群)	FOB 法	本薬：0 ^{a)} 、2、20、 200 μg/kg	静脈内	200：動作緩慢、運動失調、接触反応低下、流涎、嘔吐、軟便、瞳孔径散大及び縮小	4.2.3.2-11
心血管系	HEK293 細胞 (5 標本／群)	hERG 電流	本薬：0 ^{b)} 、0.1、0.3、 1、3、7 μmol/L	in vitro	≥1：hERG 電流阻害 IC ₅₀ 値 5.2 μmol/L	4.2.1.3-3
	ONO-AG-367：0 ^{b)} 、 0.1、1、10 μmol/L		影響なし		4.2.1.3-4	
	本薬 0.1、1、7 μmol/L		7：30、50、90%活動電位持続時間の短縮		4.2.1.3-5	
	ONO-AG-367：0.1、 1、10、1μmol/L		影響なし		4.2.1.3-6	
	モルモット 摘出乳頭筋	血圧、心拍数、心電図、体温	本薬：0.02、0.04 ^{c)} 、 0.06 ^{c)} 、0.2、2、20 μg/kg	静脈内	≥2：血圧上昇、心拍数増加、体温低下 20：QT 間隔短縮、横臥又は腹臥	4.2.1.3-1
サル (雄 5 例)	呼吸波形、呼吸数、1 回換気量	≥0.06：呼吸数増加、1 回換気量低下	4.2.1.3-1			
血液系	ヒト血漿 (5 標本／群)	血小板凝集能	ONO-AG-367：0.1、 1、10、100 μmol/L	in vitro	ADP による血小板凝集惹起に対する影響 ≥1：血小板凝集亢進 コラーゲンによる血小板凝集惹起に対する影響 ≥10：血小板凝集亢進 ONO-AG-367 による血小板凝集惹起作用 影響なし	4.2.1.3-7
	ヒト血漿 (5 標本／群)	血液凝固系、血液線溶系	ONO-AG-367：0.1、 1、10、100 μmol/L		影響なし	4.2.1.3-8
	ラット血漿 (5 標本／群)	血小板凝集能、血液凝固系、血液線溶系	ONO-AG-367： 0.001、0.01、0.1、1 μmol/L		影響なし	4.2.1.3-9
腎／泌尿器系	ラット (雌 8 例／群)	尿量、尿 pH、尿中電解質総排泄量	本薬：0.1、1、10、 100 μg/kg	静脈内	≥10：尿量増加、尿 pH 低下、尿中電解質総排泄量増加	4.2.1.3-10
他の器官系	サル (雌 5 例)	子宮収縮	本薬：0 ^{a)} 、0.02、 0.06、0.2、2 μg/kg	静脈内	≥0.2：子宮収縮	4.2.1.3-11
	サル (雄 5 例／群)	瞳孔径、眼の屈折率	本薬 0.01%	点眼	瞳孔径：散瞳、縮瞳 眼の屈折率：影響なし	4.2.1.3-12

a) 含有

b) DMSO

c) 4 例

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、緑内障及び高眼圧症に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について、緑内障治療に対する既承認のプロスタノイド受容体関連薬と薬理学的プロファイルを比較した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は点眼後速やかに加水分解され、ONO-AG-367 として FP 受容体及び EP3 受容体に対するアゴニスト活性を示す (3.1.2 参照)。また、サルにおいて本剤点眼による眼圧下降の程度は LAT 点眼時よりも大きく、眼圧下降作用の持続時間は LAT 点眼時よりも長い傾向があることが示唆された (3.1.4 参照)。

FP 受容体は、眼組織において活性化されると毛様体筋の細胞外マトリックス分解に寄与する *MMP* 遺伝子発現を亢進し、細胞外マトリックスのリモデリングによるぶどう膜強膜流出路を介した房水流出促進作用により眼圧下降作用を示す (Pharmacol Rev 2011; 63: 471-538、J Ocul Pharmacol Ther 2020; 36: 208-28)。一方で、EP3 受容体は、当該受容体が単独で活性化されるのみでは眼圧下降作用は示されないことが報告されているものの (Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 2201-8)、FP 受容体と同様に *MMP* 遺伝子発現を亢進させることが報告されていること (J Biol Chem. 1996; 271: 27744-50) から、本薬点眼により FP 受容体及び EP3 受容体の両方が活性化され、FP 受容体のみが活性化された場合よりも *MMP* 遺伝子発現亢進作用が増強し、房水流出促進に寄与すると考えられる。

また、房水動態に対する本薬の影響を検討した試験 (3.1.5 参照) において、主に線維柱帯流出路からの房水の流出率を示す値と考えられている房水流出率が本薬により増加する傾向が認められたことから、本薬点眼により、ぶどう膜強膜流出路に加えて線維柱帯流出路からの房水流出に対しても促進作用を示す可能性が示唆された。

以上より、本薬は主にぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進作用を介して眼圧下降作用を示す点では、既存の FP 受容体作動薬と同様であるが、EP3 受容体も活性化することにより、ぶどう膜強膜流出路を介した房水流出促進作用が増強されることで、持続的な眼圧降下作用が期待される。加えて、既承認の FP 受容体作動薬とは異なり、線維柱帯流出路を介した房水流出促進作用による持続的な眼圧下降作用も期待できると考える。

なお、既承認の EP2 受容体作動薬であるオミデネパグ イソプロピルは、EP2 受容体活性化を介した平滑筋弛緩作用によるぶどう膜強膜流出路及び線維柱帯流出路からの房水流出促進によって眼圧下降作用を示すと考えられており (「平成 30 年 8 月 21 日付け審査報告書 エイベリス点眼液 0.002%」参照)、結合する受容体は本薬と異なるものの、眼圧下降作用の機序は類似していると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬の治療効果において、EP3 受容体を活性化することの寄与の程度は明確ではないものの、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、本薬は FP 受容体及び EP3 受容体の両方を活性化することにより、緑内障及び高眼圧症に対して眼圧下降作用を示すとの申請者の説明は受入れ可能である。また、FP 受容体に加えて EP3 受容体を活性化することによる安全性への影響について、現時点では特段のリスクは認められていないと考えるが、本薬の安全性については、5.R 項及び 7.R.2 項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。

生体試料中の本薬及び活性代謝物である ONO-AG-367 の濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された (定量下限: 10 及び 2 pg/mL)。³H 標識本薬又は ONO-AG-367 を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンター又は HPLC-RAD により測定された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

雄性サル (各 1 例) に ³H 標識本薬 0.008% 点眼液 (30 µL/眼 (4.8 µg/body)) を単回点眼 (両眼)、又

は ^3H 標識本薬 10 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであり、 ^3H 標識本薬を点眼したときの絶対的バイオアベイラビリティは 72% ⁴⁾であった (CTD 4.2.2.2-1)。

表 8 ^3H 標識本薬点眼又は静脈内投与時の放射能の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量	$C_{\max}$ (ng eq./mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng eq.·h/mL)
点眼	4.8 μg	1.95	0.08	8.7	1.88
静脈内	10 $\mu\text{g/kg}$	9.15	0.25	22	17.4

個別値

4.1.2 反復投与

サルを用いた 39 週間反復点眼毒性試験においてトキシコキネティクスが検討され、本薬 0.003、0.005 及び 0.01%点眼液を 1 日 2 回 (6 時間間隔) 39 週間反復点眼 (片眼) したときの血漿中未変化体及び活性代謝物 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータは、それぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。なお、本薬 0.003%点眼液群の血漿中本薬濃度は、雄 1 例を除きいずれの測定時点においても定量下限未満であった (CTD 4.2.3.2-4)。

表 9 本薬反復点眼時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

測定日	投与濃度 (%)	性別 (例数/群)	$C_{\max 0-6\text{h}}$ (pg/mL)	$t_{\max 0-6\text{h}}$ ^{a)} (h)	$AUC_{0-6\text{h}}$ (pg·h/mL)	$C_{\max 6-24\text{h}}$ (pg/mL)	$t_{\max 6-24\text{h}}$ ^{a)} (h)	$AUC_{6-24\text{h}}$ (pg·h/mL)
1 日目	0.005	雄 (3 例)	0 (0, 48.8)	0.25 ^{b)}	0 (0, 24.0)	11.1 (10.4, 16.1)	6.25 (6.08, 6.25)	4.77 (1.39, 9.09)
		雌 (3 例)	0 ^{c)}	—	0 ^{c)}	11.1 (0, 11.1)	6.08、6.08 ^{d)}	6.11 (0, 6.34)
	0.01	雄 (5 例)	21.7 (0, 27.0)	0.25 (0.25, 0.25) ^{e)}	12.5 (0, 21.1)	22.5 (0, 37.9)	6.25 (6.25, 6.25) ^{f)}	12.4 (0, 13.8)
		雌 (5 例)	10.7 (0, 21.1)	0.25 (0.25, 0.25) ^{e)}	4.91 (0, 12.1)	14.9 (0, 32.5)	6.08 (6.08, 6.25) ^{e)}	7.69 (0, 18.4)
273 日目	0.005	雄 (3 例)	0 (0, 12.8)	0.25 ^{c)}	0 (0, 5.87)	0 (0, 14.9)	6.25 ^{c)}	0 (0, 8.26)
		雌 (3 例)	0 ^{c)}	—	0 ^{c)}	0 ^{c)}	—	0 ^{c)}
	0.01	雄 (5 例)	14.5 (0, 31.0)	0.25 (0.08, 0.25) ^{f)}	7.52 (0, 17.5)	13.7 (0, 18.6)	6.17 (6.08, 6.25) ^{f)}	7.16 (0, 10.2)
		雌 (5 例)	0 (0, 24.6)	0.08, 0.25 ^{d)}	0 (0, 10.4)	0 (0, 20.2)	6.08, 6.25 ^{d)}	0 (0, 10.2)

中央値 (最小値, 最大値) 又は個別値、定量下限 (10.0 pg/mL) 未満のデータは 0 として補完、—: 算出せず

a) 定量下限以上の値が得られた個体の $t_{\max}$ 、b) 1 例、c) 全例が全測定時点で定量下限未満であった、d) 2 例、e) 3 例、f) 4 例

4) $(\text{点眼後の血漿中放射能の } AUC_{\text{inf}} / \text{点眼時の投与量}) / (\text{静脈投与後の血漿中放射能の } AUC_{\text{inf}} / \text{静脈内投与時の投与量}) \times 100 (\%)$

表 10 本薬反復点眼時の血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

測定日	投与濃度 (%)	性別 (例数/群)	C _{max} 0-6h (pg/mL)	t _{max} 0-6h ^{a)} (h)	AUC _{0-6h} (pg·h/mL)	C _{max} 6-24h (pg/mL)	t _{max} 6-24h ^{a)} (h)	AUC _{6-24h} (pg·h/mL)
1 日目	0.003	雄 (3 例)	401 ± 126	0.08 (0.08, 0.08)	207 ± 20	585 ± 209	6.08 (6.08, 6.08)	309 ± 26
		雌 (3 例)	446 ± 35	0.08 (0.08, 0.08)	246 ± 49	540 ± 30	6.08 (6.08, 6.08)	364 ± 90
	0.005	雄 (3 例)	703 ± 76	0.08 (0.08, 0.08)	403 ± 38	879 ± 102	6.08 (6.08, 6.08)	529 ± 78
		雌 (3 例)	734 ± 117	0.08 (0.08, 0.08)	389 ± 49	776 ± 156	6.08 (6.08, 6.08)	548 ± 76
	0.01	雄 (5 例)	1410 ± 340	0.08 (0.08, 0.08)	732 ± 120	1940 ± 400	6.08 (6.08, 6.08)	1090 ± 180
		雌 (5 例)	1060 ± 270	0.08 (0.08, 0.08)	623 ± 187	1300 ± 370	6.08 (6.08, 6.08)	890 ± 303
273 日目	0.003	雄 (3 例)	412 ± 90	0.08 (0.08, 0.08)	203 ± 35	290 ± 22	6.08 (6.08, 6.08)	236 ± 66
		雌 (3 例)	519 ± 30	0.08 (0.08, 0.08)	218 ± 22	466 ± 91	6.08 (6.08, 6.08)	301 ± 89
	0.005	雄 (3 例)	595 ± 70	0.08 (0.08, 0.08)	331 ± 18	458 ± 74	6.08 (6.08, 6.08)	422 ± 104
		雌 (3 例)	776 ± 71	0.08 (0.08, 0.08)	338 ± 24	858 ± 39	6.08 (6.08, 6.08)	466 ± 37
	0.01	雄 (5 例)	1400 ± 510	0.08 (0.08, 0.08)	673 ± 161	1310 ± 460	6.08 (6.08, 6.08)	870 ± 177
		雌 (5 例)	1480 ± 590	0.08 (0.08, 0.08)	627 ± 270	1270 ± 450	6.08 (6.08, 6.08)	778 ± 183

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 (最小値, 最大値)

ラット及びサルを用いた反復静脈内投与試験においてトキシコネティクスが検討され、本薬を 1 日 1 回反復静脈内投与したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータは表 11 及び表 12 のとおりであった (CTD 4.2.3.2-10、4.2.3.2-11)。

表 11 ラットに本薬を 26 週間反復静脈内投与したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

測定日	投与量 (μg/kg)	性別 (例数/時点)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-4h} (pg·h/mL)	AUC _{inf} (pg·h/mL)
1 日目	0.4	雄 (4 例)	509	0.02	—	99.4	—
		雌 (4 例)	548	0.02	—	95.0	—
	2	雄 (4 例)	2650	0.02	0.13	484	481
		雌 (4 例)	2170	0.02	0.12	384	383
	10	雄 (4 例)	10800	0.02	0.16	2530	2530
		雌 (4 例)	10300	0.02	0.12	2190	2180
181 日目	0.4	雄 (4 例)	725	0.02	0.19	227	224
		雌 (4 例)	774	0.02	0.16	131	129
	2	雄 (4 例)	4150	0.02	0.20	1130	1130
		雌 (4 例)	3330	0.02	0.14	691	685
	10	雄 (4 例)	21400	0.02	0.21	5860	5840
		雌 (4 例)	19300	0.02	0.19	4130	4130

平均値、パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出、—: 算出せず

表 12 サルに本薬を 4 週間反復静脈内投与したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

測定日	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	性別 (例数)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ($\text{pg}\cdot\text{h/mL}$)
1 日目	2	雄 (3 例)	1200 ± 370	0.08 (0.08, 0.25)	757 ± 137
		雌 (3 例)	1420 ± 290	0.25 (0.08, 0.25)	949 ± 217
	20	雄 (3 例)	12600 ± 1800	0.25 (0.08, 0.25)	9320 ± 660
		雌 (3 例)	13100 ± 3400	0.08 (0.08, 0.25)	7440 ± 1470
	200	雄 (5 例)	111000 ± 25000	0.08 (0.08, 0.25)	80800 ± 6800
		雌 (5 例)	144000 ± 26000	0.08 (0.08, 0.25)	101000 ± 18000
181 日目	2	雄 (3 例)	1260 ± 160	0.25 (0.08, 0.25)	832 ± 102
		雌 (3 例)	1130 ± 100	0.08 (0.08, 0.08)	745 ± 150
	20	雄 (3 例)	13000 ± 3100	0.08 (0.08, 0.25)	9560 ± 870
		雌 (3 例)	11300 ± 3900	0.08 (0.08, 0.25)	7690 ± 2620
	200	雄 (5 例)	96700 ± 23300	0.08 (0.08, 0.25)	70700 ± 20800
		雌 (5 例)	83300 ± 11600	0.25 (0.08, 0.25)	72800 ± 11700

平均値 $\pm$ 標準偏差、a) 中央値 (最小値, 最大値)

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

サル (雄 2 例/時点) の両眼に ^3H 標識本薬 0.008%点眼液 (30 μL /眼) を単回点眼し、点眼 48 時間後までの眼組織及び全身組織中放射能濃度が検討された。眼組織中放射能濃度は、検討された眼組織⁵⁾のうち房水では点眼 2 時間後、房水以外の組織では点眼 0.5 時間後に最高値を示した。点眼 0.5 時間後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。放射能は経時的に減少したが、点眼 48 時間後においても硝子体及び網膜以外の眼組織においては定量可能であった。メラニン含有組織である虹彩、毛様体及び脈絡膜中放射能の消失半減期はそれぞれ 6.0、5.7 及び 7.3 時間であり、メラニン非含有組織における放射能の消失半減期 (4.2~13 時間) と比較して長い傾向は認められなかったことから、本薬及び代謝物がメラニンに結合する可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。また、全身組織中放射能濃度は、検討された組織⁶⁾のうち、胆嚢、胆嚢内胆汁、小腸及び大腸では点眼 2 時間後、それ以外の組織では点眼 0.5 時間後に最高値を示した。各測定時点において組織中放射能濃度が血漿中放射能濃度の 2 倍以上高値であった組織は、胆嚢内胆汁、大腸、胆嚢、腎臓、肝臓、小腸、鼻粘膜、胃及び膀胱であった (CTD 4.2.2.2-1)。

アルビノラット (雄 3 例/時点) に ^3H 標識本薬 10 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与し、投与 72 時間までの組織中放射能濃度が検討された。静脈内投与後、放射能は広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は、検討されたいずれの組織⁷⁾においても、投与 0.25 時間後に最高値を示し、肝臓、腎臓及び膀胱では血漿中放射能濃度と比較して高値を示した。放射能濃度は経時的に減少し、投与 72 時間後において、大腸、肝臓、脾臓、血漿、肺、腎臓、血液及び皮膚以外の組織では定量下限未満となった (CTD 4.2.2.2-2)。

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

ラット及びサルの血清に ^3H 標識 ONO-AG-367 0.3~30 ng/mL を添加し、限外ろ過法により血清タンパク結合率が検討された。その結果、ONO-AG-367 の血漿タンパク結合率は、ラット及びサルでそれぞれ 78.3~79.0%及び 72.5~73.5%であった (CTD 4.2.2.3-1)。

5) 水、眼瞼結膜、眼球結膜、脈絡膜、角膜、虹彩、毛様体、水晶体、硝子体、網膜、強膜

6) 血漿、血液、顎下腺、舌下腺、耳下腺、鼻粘膜、甲状腺、大脳、白色脂肪、胸腺、心臓、肺、肝臓、胆嚢、胆嚢内胆汁、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、骨格筋、皮膚、大腿骨、精巣、胃、小腸、大腸、膀胱

7) 血漿、血液、大脳、小脳、脳下垂体、脊髄、眼球、甲状腺、顎下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、骨格筋、皮膚、大腿骨、骨髄、腸間膜リンパ節、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、食道、胃、小腸、大腸、膀胱

ラット及びサルに血液に ^3H 標識 ONO-AG-367 0.3~30 ng/mL を添加し、血球移行性が検討された。その結果、ラット及びサルの血球移行率はそれぞれ 5.0~7.6%及び 10.7~14.1%、血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.69~0.71 及び 0.62~0.63 であり、血球への移行性は低いことが示唆された。

ラットに ^3H 標識本薬点眼液 10 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与し、投与 72 時間後までの各測定時点で採取した血液を用いて血球移行率を検討した結果、投与 15 分後から 72 時間後までの放射能の血球移行率は、経時的に上昇した (7.0~76.9%) (CTD 4.2.2.3-1)

サルの両眼に ^3H 標識本薬点眼液 0.008%を単回点眼し、点眼 48 時間後までの各測定時点で採取した血液を用いて血球移行率を検討した結果、点眼 30 分後から 48 時間後までの放射能の血球移行率は、経時的に上昇した (6.0~40.4%) (CTD 4.2.2.2-1)。

4.2.3 胎盤通過性

妊娠 18 日目のラット (4 例/時点) に ^3H 標識本薬 10 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与し、母動物及び胎児組織中の放射能濃度が検討された。その結果、本薬未変化体又は代謝物は胎盤を通過し胎児に移行することが示され、母動物及び胎児組織中放射能濃度は、母動物の血液、血漿、肝臓、腎臓では投与 15 分後、羊水では投与 1 時間後、それ以外の組織及び胎児の組織においては投与 5 分後に最高値を示した。各測定時点における胎児の組織中放射能濃度は、投与 6 時間後における胎児腎臓を除き、母動物の血漿中濃度と比較して低値であった (CTD 4.2.2.3-2)。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1)

ラット、イヌ及びサルの肝細胞に ^3H 標識本薬 500 ng/mL を添加し、37°Cで 4 時間インキュベーションしたとき、いずれの動物種においても未変化体は 1%未満であり、代謝物として、ONO-AG-367 のグリシン抱合体 (サルのみ)、ONO-AG-367 のグルクロン酸抱合体、ONO-AG-450 (ONO-AG-367 の β 酸化体)、ONO-AG-450 の還元体、ONO-AG-367 のデヒドロ体 (イヌのみ)、ONO-AG-367、ONO-AG-367 の還元体 (ラット及びイヌのみ)、ONO-AG-450 のタウリン抱合体 (ラット及びイヌのみ)、ONO-AG-450 のグルクロン酸抱合体、ONO-AG-450 還元体のタウリン抱合体 (ラットのみ)、ONO-AG-367 のタウリン抱合体、ONO-AG-367 水酸化体の還元体 (ラットのみ)、ONO-AG-367 還元体のタウリン抱合体 (ラットのみ)、ONO-AG-367 の水酸化体の生成が認められた。

4.3.2 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-3)

サル (雄 1~2 例/群) の両眼に ^3H 標識本薬 0.008%点眼液 (30 μL /眼) を単回点眼したときの房水、血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物が検討された。房水中ではいずれの測定時点においても未変化体は認められず、代謝物として主に ONO-AG-367 (点眼 0.5、2、4 及び 8 時間後における血漿中放射能に対する割合はそれぞれ 82.4、82.7、74.3 及び 41.7%) が認められ、その他、ONO-AG-450 (点眼 2、4 及び 8 時間後における血漿中放射能に対する割合はそれぞれ 5.2、8.7 及び 7.5%) が認められた。点眼 0.5 時間後の血漿中では未変化体 (血漿中放射能の 2%) が認められ、代謝物として、主に ONO-AG-367 (血漿中放射能の 36.7%) 及び ONO-AG-450 (血漿中放射能の 20.9%) が認められた。点眼 24 時間後までの尿中には主に ONO-AG-450 (投与放射能の 66.1%) が認められ、その他代謝物として ONO-AG-367 のグルクロン酸抱合体、ONO-AG-450 の還元体が認められた (それぞれ投与放射能の 15.0%及び 3.9%)。点眼 48 時間後までの糞中には、主に ONO-AG-450 (投与放射能の 63.4%) が認められ、その他代謝物として ONO-

AG-367、ONO-AG-450 の還元体、ONO-AG-367 の水酸化体等が認められた（それぞれ投与放射能の 7.7、2.9、0.6%）。点眼 2 時間後における胆汁中には未変化体は認められず、代謝物として ONO-AG-450、ONO-AG-367 等が認められた（それぞれ胆汁中放射能の 14.5、8.4%）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄

サル（雄 1 例）の両眼に ^3H 標識本薬 0.008%点眼液（30 μL /眼）を単回点眼したとき、点眼 48 時間後までの投与放射能に対する尿及び糞中の放射能の排泄率はそれぞれ 46.2 及び 33.7%であった（CTD 4.2.2.2-1）。

サルに ^3H 標識本薬 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿及び糞中への放射能の排泄率はそれぞれ 66.1 及び 32.6%であった（CTD 4.2.2.2-1）。

胆管カニューレ未処置及び処置ラット（雄 4 例）に ^3H 標識本薬 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、胆管カニューレ未処置ラットにおける投与 120 時間後までの投与放射能に対する尿中及び糞中の放射能の排泄率はそれぞれ 26.7 及び 70.7%であり、胆管カニューレ処置ラットにおける投与 48 時間後までの投与放射能に対する尿、糞及び胆汁中の放射能の排泄率はそれぞれ 22.7、0.4 及び 74.6%であった（CTD 4.2.2.2-2）。

4.4.2 乳汁中排泄（CTD 4.2.2.3-2）

授乳中のラットに ^3H 標識本薬 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与し、乳汁中排泄が検討された。その結果、本薬又は代謝物は乳汁中に移行し、血漿中放射能は投与 5 分後、乳汁中放射能は投与 15 分後に最高値を示し、血漿中及び乳汁中放射能の消失半減期はそれぞれ 0.99 及び 1.67 時間であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態に関する試験成績について、特段の問題は認められないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、感作性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

ラットの 4 週間静脈内反復投与毒性試験における初回投与時の一般状態において急性毒性が評価された。最高用量まで一般状態の変化は認められず、本薬の概略の致死量は、ラットで 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用い、点眼投与毒性試験（4 週間、13 週間、39 週間）（表 13）及び静脈内投与試験（4 週間、13 週間、26 週間）（表 14）が実施された。

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量 (%)	CTD
雌雄 ラット (SD)	点眼	4 週間	0 ^{a)} 、0.001、 0.003、0.01%を 10 µL/眼	≥0.001：虹彩血管収縮 0.01：網膜血管収縮、虹彩褪色、網膜赤色点(斑)、網膜出血 ^{o)} 、網膜ひだ／ロゼットを伴った網膜萎縮 ^{e)}	0.003	4.2.3.2-5
雌雄 カニク イザル	点眼	4 週間＋ 休薬 4 週 間	0 ^{a)} 、0.0003、 0.001、0.002、 0.003、0.005、 0.01%を 30 µL/眼 で 1 日 2 回	≥0.001：散瞳 ≥0.005：縮瞳、眼球結膜の出血、眼球結膜又は眼瞼結膜の充血 回復性：あり	0.0003	4.2.3.2-1 4.2.3.2-2
雌雄 カニク イザル	点眼	13 週間＋ 休薬 4 週 間	0 ^{b)} 、0.001、 0.003、0.005、 0.01%を 30 µL/眼 で 1 日 2 回	0.01：一過性の結膜充血 回復性：あり	0.01	4.2.3.2-3
雌雄 カニク イザル	点眼	39 週間＋ 休薬 4 週 間	0 ^{b)} 、0.003、 0.005、0.01%を 30 µL/眼で 1 日 2 回	0.003：縮瞳 ≥0.005：上眼瞼溝の深化、虹彩色素沈着、散瞳 回復性：あり	0.01	4.2.3.2-4

8) 投与1日目における AUC_{0-4h} (雄 99.4 pg·h/mL)、13 週目における AUC_{0-4h} (雄 195 pg·h/mL)、26 週目における AUC_{0-4h} (雄 227 pg·h/mL) の平均値

9) 投与1日目における AUC_{0-24h} (雄 757 pg·h/mL、雌 949 pg·h/mL)、4 週目における AUC_{0-24h} (雄 832 pg·h/mL、雌 745 pg·h/mL) の平均値

10) 国内第1相試験(101260007LT)において、本剤を1回1滴、1日1回、両眼に7日間反復点眼したときの点眼1日目における AUC_{inf} (11.9 pg·h/mL) 及び点眼7日目における AUC_{inf} (6.91 pg·h/mL) の平均値

表 14 反復静脈内投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (μg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (μg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	4週間＋休薬4週間	0 ^{a)} 、0.03、0.1、0.3、1、10、100	≥1：硝子体出血 ^{b)} 、網膜の褐色色素沈着 ^{b)} 、網膜血管の拡張 ^{c)} ≥10：尿中ナトリウム及びクロールの濃度低値、血小板数の低値 100：耳介蒼白、一過性の自発運動減少、呼吸緩徐、呼吸深大、ヘマトクリット・ヘモグロビンの低値、網赤血球百分率高値、プロトロンビン時間短縮、ALT・γ-GTP 高値、腎臓相対重量高値 回復性：あり（眼の変化 ^{d)} を除く）	0.3	4.2.3.2-6 4.2.3.2-7
雌雄ラット (SD)	静脈内	4週間＋休薬4週間	100	100：死亡、耳介蒼白、自発運動減少、正向反射消失、呼吸緩徐、呼吸深大、呼吸困難、肝臓の暗赤色化	算出なし	4.2.3.2-8
雌雄ラット (SD)	静脈内	13週間＋休薬4週間	0 ^{a)} 、0.1、0.3、1、10	10：大腿骨髄の骨端部及び胸骨髄の骨幹部に限局的な骨髄細胞減少、脾臓の髄外造血 回復性：あり	1	4.2.3.2-9
雌雄ラット (SD)	静脈内	26週間＋休薬4週間	0 ^{a)} 、0.4、2、10	≥2：脾臓重量の高値、大腿骨及び胸骨の骨髄で局所的な細胞密度の低下（雄） 10：網赤血球数の高値、血小板数の低値、大腿骨及び胸骨の骨梁の増加、脾臓の髄外造血の増加、大腿骨及び胸骨の骨髄で局所的な細胞密度低下（雌） 回復性：あり	雄 0.4、雌 2	4.2.3.2-10
雌雄カニクイザル	静脈内	4週間＋休薬4週間	0 ^{a)} 、2、20、200	≥20：流涎、嘔吐、糞便の性状異常（泥状便、軟便、水様便）、運動性低下、体重減少、胸腺重量の低値、脂肪細胞の萎縮性変化、胸腺の萎縮 200：血中無機リン・クロール・総コレステロールの低値、尿中ナトリウム及びクロールの濃度低値、副腎重量の高値、脾臓の萎縮、FOB 法による中枢抑制所見（動作緩慢、運動失調、接触反応の低下等）、瞳孔径の散大及び縮小 回復性：あり	2	4.2.3.2-11

a) 含有

- b) 硝子体出血は 1 μg/kg 群の雌雄各 1/16 例及び 100 μg/kg 群の雄 1/16 例に認められ、うち 1 例は網膜の褐色色素沈着を伴うことから、申請者は、網膜血管から出血した可能性があると判断している。
- c) 10 μg/kg 群の雄 1/16 例で認められている。
- d) 硝子体内出血、網膜の褐色色素沈着、網膜血管の拡張について回復期間後に所見は認められていないものの、発現割合が低いことから、申請者は回復性を判断できないと説明している。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髄を用いた骨髄小核試験が実施された（表 14）。ラット小核試験における ONO-AG-367 の曝露量（AUC_{0-24h}：1150000 pg・h/mL）は臨床曝露量 10¹（AUC_{inf}：9.41 pg・h/mL）よりも高値であった。いずれの試験においても陰性の結果が得られたことから、本薬及び ONO-AG-367 が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 15 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	CTD
in vitro	細菌を用いた復帰 突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 _{uvrA}	S9－/+	S9－：0 ^{a)} 、1.22、2.44、4.88、 9.77、19.5、39.1、78.1、156、 313、625、1250、2500、5000 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) S9＋：0 ^{a)} 、4.88、9.77、19.5、 39.1、78.1、156、313、625、 1250、2500、5000 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を 用いた染色体異常 試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	S9＋ (3 時間) S9－ (3、24 時 間)	0 ^{a)} 、20、40、60、80、100、 140、180 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	陰性	4.2.3.3.1-2
in vivo	げっ歯類を用いた 小核試験	雄ラット (SD) 骨髄		0 ^{b)} 、1、3、10 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) (腹腔内、3 日投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO

b) 含有

5.4 がん原性試験

本薬の投与量は $1\mu\text{g}/\text{日}$ であり一生涯の毒性学的懸念の閾値 ($1.5\mu\text{g}/\text{日}$) 未満であること、本薬と同じく FP 受容体作動作用を有する薬剤 (LAT、ビマトプロスト、トラボプロスト及びタフルプロスト) のがん原性試験はいずれも陰性であること等から、本薬ではがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された (表 16)。

ラットに本薬を静脈内投与したときに胚死亡及び催奇形性 (骨格及び外表異常)、ウサギに本薬を静脈内投与したときに流産及び胚死亡が認められた。ラット及びウサギに本薬を静脈内投与したときの胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 及びウサギ $0.04\mu\text{g}/\text{kg}$) における ONO-AG-367 の曝露量 ($\text{AUC}_{0-4\text{h}}$: ラット $764\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ¹¹⁾ 及びウサギ $18.7\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ¹²⁾) は、ヒト臨床推奨用量 (0.002%) 点眼投与時の曝露量 10¹⁾ (AUC_{inf} : $9.41\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$) と比較してそれぞれ 81 倍及び 2 倍であった。

申請者はラットで認められた所見について、十分な安全域が確保されていることから、臨床使用時における安全性上の懸念は低いと判断している。

なお、ウサギで認められた所見については 5.R で検討する。

11) 投与 6 日目における $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ ($792\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 及び投与 17 日目における $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ ($736\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$) の平均値12) 投与 6 日目における $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ ($19.6\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$) 及び投与 18 日目における $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ ($17.8\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$) の平均値

表 16 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (μg/kg)	主な所見	無毒性量 (μg/kg)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生 胚・胎児発生に関する試験	雄ラット (SD)	静脈内	交配 4 週間前～交配期間	0 ^{a)} 、3、10、30	30 : 死亡	親動物(一般毒性 10、雄生殖能 30)	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (SD)		交配 2 週間前～妊娠 14 日		所見なし	親動物(雌生殖能) : 30	
胚・胎児発生に関する試験	妊娠ラット (SD)	静脈内	妊娠 6 日～17 日	0 ^{a)} 、1、3、10	(母動物) 所見なし (胚・胎児) 10 : 胚胎児死亡数・着床後胚死亡率の高値、胎児体重の低値、骨格異常 (椎体の欠損・形態異常)、骨格変異 (胸骨分節非対称、胸椎・腰椎における椎体分離) 骨化数の低値 (胸骨分節・仙尾椎)	母動物 : 10 胚・胎児発生 : 3	4.2.3.5.2-2
	妊娠ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 6 日～18 日	0 ^{a)} 、0.02、0.04、0.1	(母動物) ≥0.04 : 流産、外陰部出血、体重増加の抑制、摂餌量低下 0.1 : 黄体退縮 (胚胎児) 0.1 : 胚胎児死亡数・着床後胚死亡率の高値、胎児体重の低値	母動物 : 0.02、胚・胎児発生 : 0.04	4.2.3.5.2-4
出生前出生後の発生並びに母体機能に関する試験	妊娠ラット (SD)	静脈内	妊娠 6 日～授乳 20 日	0 ^{a)} 、0.3、1、3	所見なし	母動物及び F1 出生児の発生 : 3	4.2.3.5.3-1

a) [] 含有 []

5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、ウサギ点眼刺激性試験によって評価された。局所刺激性に関連した病理組織学的所見は認められず、局所刺激性のリスクは低いと判断された (表 17)。

表 17 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	CTD
雄ウサギ (NZW)	点眼	0 ^{a)} 、0.0003、0.001、0.005、0.01%を 30 μL/眼で 1 日 10 回	≥0.0003 : 瞬目回数の増加傾向、一過性の結膜充血	4.2.3.6-1
	点眼	0 ^{a)} 、0.0003、0.001、0.005、0.01%を 30 μL/眼、1 日 2 回、28 日間	≥0.003 : 一過性の結膜充血	4.2.3.6-3

a) []、[]、[]、[]、[] を含有する []

5.7 その他の試験

5.7.1 感作性試験

本薬のモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、本薬の皮膚感作性はないと判断された (表 18)。

表 18 皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
マキシミゼーション試験	雄モルモット (Hartley)	0.01%を 0.1 mL 皮内投与して感作し、0.01%で惹起	なし 感作性は示されなかった	4.2.3.7.1-1

5.7.2 光安全性

本薬の光安全性試験は実施されていない。本薬は太陽光の波長内（290～700 nm）に光の吸収帯が存在せず、光毒性の懸念はないと判断された。

5.7.3 不純物の安全性評価

原薬及び製剤由来の不純物である不純物A*、原薬由来の不純物である不純物B*、製剤由来の不純物である不純物C*（ONO-AG-367）はICH Q3A ガイドライン及びICH Q3B ガイドラインにおける安全性確認が必要な閾値を超える規格値が設定されている。

不純物A*及び不純物B*については、規格値上限を超える濃度が含有された被験物質を用いたサル 39 週点眼試験（CTD 4.2.3.2-4）、細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.3.1-1）、ラット小核試験（CTD 4.2.3.3.2-1）において安全性が評価された。不純物C*（ONO-AG-367）については、ラット小核試験（CTD 4.2.3.3.2-1）において、臨床用量及び不純物C*（ONO-AG-367）の原薬及び製剤中の規格上限値から算出される不純物（不純物C*（ONO-AG-367））の量を上回る量での安全性が評価されており、サル 39 週点眼試験（CTD 4.2.3.2-4）及び細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.3.1-1）において代謝物として安全性が評価された。その結果、各不純物に安全性上の懸念はないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 生殖発生毒性について

機構は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（5.5 参照）における胚・胎児発生に対する無毒性量投与時の曝露量と臨床曝露量の比は 81 倍であった一方で、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（5.5 参照）における胚・胎児発生に対する無毒性量投与時の曝露量と臨床曝露量の比は 2 倍であり安全域が小さいことを踏まえ、ウサギの胚・胎児毒性所見の発生機序及びヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の帝王切開所見は着床痕跡、胎盤遺残及び死亡胎児に分類して記録しており、最高用量群でのみ早期胚死亡を示唆する着床痕跡の増加が認められた。また、中間用量以上を投与した群において妊娠 17 日目から流産が認められた。FP 受容体作動は子宮平滑筋の収縮作用に加えて、ウサギ及びげっ歯類で特異的に黄体退行を促し妊娠維持に悪影響を与えることが報告されている（Endocrinology 2004; 145: 2551-60）。以上を踏まえると、ウサギで認められた胚死亡及び流産は、ONO-AG-367 の FP 受容体作動による黄体退行に起因すると考える。
- ウサギはラットよりも FP 受容体作動により卵巣静脈血流量の低下が起りやすいことが報告されており（Reprod Fertil Suppl 1970; 10: 97-103）、ウサギは黄体退行による流産に対する感受性が高いと考える。なお、本薬と同様に FP 受容体作動作用を有するタフルプロストにおいても、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において流産及び着床後死亡率の増加等が認められた用量（臨床用量の 6.7 倍の用量）は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において着床後胚死亡率の増加が認められた用量（臨床用量の 2000 倍）よりも低かった（「タフルプロスト点眼液 0.0015%、同ミニ点眼液 0.0015%」添付文書参照）。
- ONO-AG-367 のヒト FP 受容体に対する EC₅₀ 値（22.3 nmol/L、3.1.2 参照）は LAT 及び内因性リガンドであるプロスタグランジン F_{2α} のヒト FP 受容体に対する EC₅₀ 値（それぞれ 23 nmol/L 及び 9.42 nmol/L（CTD 4.2.1.1-2））と同程度であり、ヒトにおいて本薬を臨床用量（0.002%、1 回 1 滴、1 日

1 回) で点眼したときの ONO-AG-367 の血漿中非結合形濃度 (5.04 pmol/L)¹³⁾ は、ONO-AG-367 のヒト FP 受容体に対する EC₅₀ 値 (22.3 nmol/L、3.1.2 参照) の約 1/5000 であることも考慮すると、本剤 (本薬 0.002% 点眼液) をヒトに点眼したときに FP 受容体を介した全身性の作用を示す可能性は低い。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

生体試料中の未変化体及び代謝物 ONO-AG-367 濃度は LC-MS/MS により測定された (定量下限 未変化体 : 5 pg/mL、ONO-AG-367 : 1 pg/mL)。

国内臨床試験 (101260005LT 試験、101260006LT 試験及び 101260007LT 試験) 及び国際共同試験 (012601IN 試験) で使用された 0.02% 製剤と市販予定製剤の処方は同一である。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (101260007LT 試験) が提出され、参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (ONO-9054IOU001 試験) 及び外国人開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第 I 相試験 (ONO-9054IOU002 試験) が提出された。また、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績が提出された。なお、以下では主な薬物動態試験を記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

①タンパク結合・血球移行性

ヒト血清に代謝物 ³H 標識 ONO-AG-367 (0.3~30 ng/mL) を添加し、限外ろ過法により血清タンパク結合率を検討した結果、ONO-AG-367 (0.3~30 ng/mL) における血清タンパク結合率は 83.9~85.4% であった。また、ヒト血清アルブミン及びヒト α₁-酸性糖タンパクに ³H 標識 ONO-AG-367 (0.3~30 ng/mL) を添加した結果、ヒト血清アルブミン及びヒト α₁-酸性糖タンパクに対する ONO-AG-367 (0.3~30 ng/mL) の結合率はそれぞれ 77.8% 及び 55.1~56.7% であった (CTD 4.2.2.3-1)。

ヒト血液に ³H 標識 ONO-AG-367 (0.3~30 ng/mL) を添加したとき、ONO-AG-367 の血液/血漿中濃度比及び血球移行率¹⁴⁾ は 0.47~0.55 及び 0~0.4% であった (CTD 4.2.2.3-1)。

②ヒトにおける代謝物の検討

ヒト肝細胞に ³H 標識本薬 (500 ng/mL) を添加し、4 時間インキュベートしたとき、主に活性代謝物である ONO-AG-367 (36.2%) 及び ONO-AG-450 (ONO-AG-367 の β 酸化体、34.9%) が検出され、未変化体は 1% 未満であった (CTD 4.2.2.4-1)。

③代謝に関与する酵素の検討

13) 国内第 I 相試験 (101260007LT) において、本剤を 7 日間反復両眼点眼したときの点眼 1 及び 7 日目における ONO-AG-367 の C_{max} (それぞれ 16.0 pg/mL 及び 11.5 pg/mL) の平均値 (13.8 pg/mL (0.0313 nmol/L))、及びタンパク結合率 (83.9%、CTD 6.2.1) を考慮して算出

14) 血球移行率の算出には、各検体のヘマトクリットの実測値 (36~47%) を用いた

遺伝子組換えヒトカルボキシエステラーゼ 1 及び 2、ヒト赤血球由来アセチルコリンエステラーゼ、並びにヒト血清由来ブチリルコリンエステラーゼと ^3H 標識本薬 (0.1 $\mu\text{mol/L}$) を 30 分インキュベートし、本薬の代謝に関与するエステラーゼの分子種を検討した結果、ヒトカルボキシエステラーゼ 1 とインキュベーションしたときのみ ONO-AG-367 が定量可能であったことから、本薬の ONO-AG-367 への代謝にはカルボキシエステラーゼ 1 が関与し、検討に用いた他のエステラーゼは関与しないことが示唆された (CTD 4.2.2.4-5)。

ヒト肝ミクロソームに NADPH 存在下で ONO-AG-367 を添加し、2 時間インキュベートしたとき、ONO-AG-367 の代謝は認められなかったことから、ONO-AG-367 の代謝にはシトクロム P450 は関与しないことが示唆された (CTD 4.2.2.4-4)。

④酵素阻害作用

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対する特異的基質¹⁵⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各分子種に対する ONO-AG-367 (0.001~1 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、いずれに分子種に対しても検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.2.4-6)。

⑤薬物トランスポーターによる輸送 (CTD 4.2.2.6-1)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株の単層膜を用いて、本薬 (0.2~20 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、Net Efflux ratio (P-gp 又は BCRP 発現細胞株の Efflux ratio¹⁶⁾ / 非発現細胞株の Efflux ratio) は P-gp で 0.34~1.36、BCRP で 0.30~2.74 であった。また、BCRP 阻害剤 (Ko143 1 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で本薬 0.2 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、BCRP を介した輸送を検討した。その結果、Net Efflux ratio は、BCRP 阻害剤非存在下で 3.18、BCRP 阻害剤存在下で 0.47 であった。以上の結果より、本薬は BCRP の基質となることが示唆された。

ヒト OAT1、OAT3、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK-293 細胞株、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株、MATE1 又は MATE2-K を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、本薬 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の各トランスポーターを介した細胞内取込みを検討した結果、各トランスポーター発現細胞株と非発現細胞株において、本薬の取込み活性に明確な差異は認められなかったことから、本薬は、検討されたトランスポーター (OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K) の基質にならないことが示唆された。

ヒト BSEP を発現させた HEK293 細胞株の細胞膜ベシクルを用いて、本薬 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の BSEP を介した輸送を検討した結果、ATP 存在下と非存在下 (AMP 存在下) で本薬の輸送に明確な差異は認められなかったことから、本薬は BSEP の基質にはならないことが示唆された。

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株の単層膜を用いて、ONO-AG-367 (0.2~20 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、Net Efflux ratio は、P-gp で 0.56~0.68、BCRP で 0.11~1.70 であったことから、ONO-AG-367 は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された。

ヒト OAT1、OAT3、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK-293 細胞株、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株、MATE1 又は MATE2-K を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、ONO-AG-367 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の各トランスポーターを介した細胞内取込みを検討した結果、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び MATE2-K の発現細胞株において、非発現細胞株と比較して ONO-AG-367 の細胞内取込み活性が上昇することが示された。また、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び

15) CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: エファビレンツ、CYP2C8: Amodiaquine、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトर्फアン、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

16) 頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数 ($\text{Papp}_{A \rightarrow B}$) に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数 ($\text{Papp}_{B \rightarrow A}$) の比

MATE2-K の阻害剤存在下で ONO-AG-367 (1 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内取込みを検討した結果、各トランスポーター阻害剤¹⁷⁾により ONO-AG-367 の細胞内取込みが阻害された。以上の検討を踏まえ、ONO-AG-367 は OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び MATE2-K の基質となることが示唆された。

ヒト BSEP を発現させた HEK293 細胞株の細胞膜ベシクルを用いて、ONO-AG-367 (1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の BSEP を介した輸送を検討した結果、ATP 存在下と非存在下 (AMP 存在下) で本薬の輸送に明確な差異は認められなかったことから、本薬は BSEP の基質にはならないことが示唆された。

⑥薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.6-1)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞株の単層膜を用いて、各トランスポーターの基質¹⁸⁾輸送に対する本薬¹⁹⁾の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 0.64 $\mu\text{mol/L}$)。一方、検討された濃度範囲において、本薬は P-gp に対する阻害作用を示さなかった。

ヒト OAT1、OAT3、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK-293 細胞株、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁰⁾輸送に対する本薬²¹⁾の阻害作用が検討された結果、本薬は OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2 及び MATE1 に対して阻害作用を示し (最大阻害率はそれぞれ 42、59、79、98 及び 33%)、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 14.5、7.34 及び 0.35 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、OAT1、OAT3、及び MATE2-K に対しては、検討された濃度の範囲では阻害作用を示さなかった。

ヒト BSEP を発現させた HEK293 細胞株の細胞膜ベシクルを用いて、BSEP の基質 (タウロコール酸 0.2 $\mu\text{mol/L}$) に対する本薬 (2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された結果、本薬は BSEP の基質輸送に対して検討された濃度の範囲では阻害作用を示さなかった。

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK II 細胞株の単層膜を用いて、各トランスポーターの基質²²⁾輸送に対する ONO-AG-367²³⁾の阻害作用が検討された結果、ONO-AG-367 は BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示した (最大阻害率 28%)。一方で、P-gp に対しては、検討された濃度の範囲では阻害作用を示さなかった。

ヒト OAT1、OAT3、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK-293 細胞株、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁴⁾の輸送に対する ONO-AG-367²⁵⁾の阻害作用が検討された結果、ONO-AG-367 は OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 の基質の取込みに対して阻害作用を示した (IC_{50} 値はそれぞれ 11.6、29.9、36.2 及び 122 $\mu\text{mol/L}$)。一方、OAT1、OCT1、MATE1 及び MATE2-K に対しては、検討された濃度の範囲では阻害作用を示さなかった。

ヒト BSEP を発現させた HEK293 細胞株の細胞膜ベシクルを用いて、BSEP の基質 (タウロコール酸 0.2 $\mu\text{mol/L}$) に対する、ONO-AG-367 (2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された結果、本薬は BSEP の

17) OAT3 : プロベネシド (500 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1/OATP1B3 : リファンピシム (50 $\mu\text{mol/L}$)、MATE2-K : Pyrimethamine 10 $\mu\text{mol/L}$)

18) P-gp : ^3H 標識ジゴキシム (5 $\mu\text{mol/L}$)、BCRP : ^3H 標識プラジシム (1 $\mu\text{mol/L}$)

19) 20 $\mu\text{mol/L}$ 。BCRP に対する IC_{50} 値の検討では 0.25~20 $\mu\text{mol/L}$

20) OAT1 : ^3H 標識 *p*-アミノ馬尿酸 (5 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3 : ^3H 標識 Estrone-3-sulfate (1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 : ^3H 標識 Estradiol-17- β -glucuronide (1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B3 : ^3H 標識 Cholecystokinin octapeptide (0.11 $\mu\text{mol/L}$)、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : ^{14}C メトホルミン塩酸塩 (10 $\mu\text{mol/L}$)

21) 2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ 。OATP1B3、OCT1 及び OCT2 に対する IC_{50} 値の検討では 0.03~20 $\mu\text{mol/L}$

22) P-gp : ^3H 標識ジゴキシム (5 $\mu\text{mol/L}$)、BCRP : ^3H 標識プラジシム (1 $\mu\text{mol/L}$)

23) 20 $\mu\text{mol/L}$ 。BCRP に対する IC_{50} 値の検討では 3.7~300 $\mu\text{mol/L}$

24) OAT1 : ^3H 標識 *p*-アミノ馬尿酸 (5 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3 : ^3H 標識 Estrone-3-sulfate (1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 : ^3H 標識 Estradiol-17- β -glucuronide (1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B3 : ^3H 標識 Cholecystokinin octapeptide (0.11 $\mu\text{mol/L}$)、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : ^{14}C メトホルミン塩酸塩 (10 $\mu\text{mol/L}$)

25) 2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ 。OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 に対する IC_{50} 値の検討では 0.41~300 $\mu\text{mol/L}$

基質の輸送に対して阻害作用を示した（最大阻害率 26%）²⁶⁾。

上記③～⑥の検討結果に加え、緑内障又は高眼圧症患者に本剤を両眼に 1 日 1 回反復点眼したときの
本薬の $C_{\max}$ （定量下限（5 pg/mL）未満）及び ONO-AG-367 の $C_{\max}$ （13.8 pg/mL（0.03 nmol/L）²⁷⁾）等を
踏まえると、上記で検討された代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用が臨床使用時に問
題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.2 健康成人を対象とした試験

6.2.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 101260007LT 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本剤（本薬 0.002%点眼液）を 1 回 1 滴、1 日 1
回、両眼に 7 日間点眼したときの血漿中本薬及び ONO-AG-367 の薬物動態が検討された。その結果、血
漿中の本薬濃度は全例で定量下限（5 pg/mL）未満であった。また、血漿中の ONO-AG-367 の薬物動態
パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 本剤点眼時の ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

測定日	例数	$C_{\max}$ (pg/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-2h} (pg·h/mL)	AUC_{inf} (pg·h/mL)
1	8	16.0 ± 4.58 15.9 (10.4, 22.3)	0.17 (0.17, 0.33)	0.51 ± 0.12 0.53 (0.30, 0.70)	10.8 ± 3.06 10.6 (5.22, 15.3)	11.9 ± 3.29 11.6 (5.89, 17.2)
7	8	11.5 ± 3.38 11.8 (6.17, 15.8)	0.17 (0.08, 0.33)	0.40 ± 0.17 0.34 (0.24, 0.71)	6.04 ± 1.97 5.96 (3.17, 9.46)	6.91 ± 2.17 6.66 (3.87, 10.9)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）、定量下限未満のデータは 0 として補完

a) 中央値（最小値、最大値）

6.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-3: ONO-9054IOU001 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 36 例）を対象に、本薬 0.00003～0.003%点眼液を両眼に単回点眼
したときの血漿中本薬及び ONO-AG-367 の薬物動態が検討された。その結果、血漿中の本薬濃度は、
0.003%点眼液投与群の 1 例の 1 時点（投与後 5 分：9.74 pg/mL）を除き全測定時点で定量下限（5 pg/mL）
未満であった。また、血漿中 ONO-AG-367 濃度について、本薬 0.00003%群では全例で、本薬 0.0001%点
眼液投与群では 1 例の 1 時点（投与後 10 分：1.02 pg/mL）を除き全測定時点で定量下限（1 pg/mL）未満
であり、0.0003～0.003%群における薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 本薬単回点眼時の ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

本薬点眼 液濃度 (%)	例数	$C_{\max}$ (pg/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (pg·h/mL)	AUC_{inf} (pg·h/mL)
0.0003	6	2.02 ± 1.10 2.23 (0, 3.28)	0.17 (0.17, 0.33) ^{b)}	—	0.70 ± 0.40 0.71 (0, 1.12)	—
0.001	6	5.54 ± 2.71 5.96 (1.58, 8.74)	0.25 (0.17, 0.33)	0.48 ± 0.20 0.42 (0.32, 0.76) ^{c)}	3.88 ± 2.21 3.98 (0.87, 6.84)	6.09 ± 2.17 6.48 (3.76, 8.05) ^{d)}
0.002	6	16.5 ± 6.93 14.7 (10.6, 29.5)	0.17 (0.17, 0.17)	0.69 ± 0.12 0.67 (0.55, 0.90)	9.34 ± 1.96 9.85 (6.78, 12.1)	10.6 ± 2.03 11.2 (7.91, 13.2)
0.003	6	29.1 ± 9.63 27.4 (14.6, 43.4)	0.17 (0.08, 0.33)	0.83 ± 0.31 0.74 (0.54, 1.4) ^{b)}	18.1 ± 6.61 19.6 (8.72, 25.9)	21.4 ± 6.82 24.2 (10.4, 27.9) ^{b)}

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）、定量下限未満のデータは 0 として補完、—：算出せず、

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 5 例、c) 4 例、d) 3 例

また、ONO-9054IOU001 試験における本薬 0.003%点眼液投与群（6 例）の点眼 24 時間後までの ONO-
AG-367 の尿中排泄率は、全例で 10%未満であった（CTD 5.3.3.1-6）。

26) BSEP に対する IC_{50} 値を検討するため、ONO-AG-367 0.21～150 μmol/L を用いて阻害作用を検討した結果、明確な阻害作用は示され
なかった（最大阻害率 9%）。

27) 国内第 I 相試験（101260007LT）において、本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 7 日間反復点眼したときの点眼 1 日目における $C_{\max}$
（16.0 pg/mL）及び点眼 7 日目における $C_{\max}$ （11.5 pg/mL）の平均値

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1: ONO-905410U002 試験)

外国人の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者（薬物動態評価例数 36 例）を対象に、本薬 0.0003～0.003% 点眼液を両眼に単回点眼、又は 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 14 日間点眼したときの血漿中の本薬及び ONO-AG-367 の薬物動態が検討された。その結果、いずれの本薬点眼液濃度においても、血漿中の本薬濃度は全例において全測定時点で定量下限（5 pg/mL）未満であった。また、血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータは表 21 及び表 22 であった。

表 21 本薬単回点眼時の ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

本薬点眼液濃度 (%)	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (pg·h/mL)	AUC _{inf} (pg·h/mL)
0.0003	9	3.42 ± 1.42 2.93 (1.27, 5.71)	0.17 (0.08, 0.50) ^{b)}	0.41 ± 0.18 0.38 (0.21, 0.70) ^{c)}	1.97 ± 1.00 2.00 (0.53, 3.46)	3.50 ^{d)}
0.001	9	8.50 ± 4.47 7.86 (3.02, 17.7)	0.17 (0.08, 0.33)	0.46 ± 0.13 0.50 (0.22, 0.61) ^{e)}	4.22 ± 1.97 3.93 (1.63, 6.76)	5.38 ± 1.93 4.89 (3.45, 7.65) ^{e)}
0.002	9	14.9 ± 4.58 12.7 (10.1, 22.2)	0.17 (0.17, 0.33) ^{b)}	0.52 ± 0.15 0.48 (0.40, 0.89)	11.0 ± 3.65 9.55 (7.46, 17.4)	12.1 ± 3.62 11.2 (8.47, 18.2)
0.003	9	28.1 ± 12.9 28.9 (11.3, 49.0)	0.17 (0.08, 0.33) ^{b)}	0.67 ± 0.19 0.62 (0.49, 1.1)	19.6 ± 7.63 20.4 (7.09, 29.3)	21.5 ± 7.94 22.9 (8.29, 31.2)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）又は個別値、定量下限未満のデータは 0 として補完、

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 8 例、c) 5 例、d) 1 例、e) 7 例

表 22 本薬を 1 日 1 回 14 日間点眼時の ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

本薬点眼液濃度 (%)	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (pg·h/mL)
0.0003	9	3.98 ± 2.07 3.35 (1.62, 8.03)	0.17 (0.08, 0.50)	0.49 ± 0.19 ^{b)} 0.40 (0.39, 0.78)	2.09 ± 1.24 1.64 (0.82, 4.02)
0.001	9	8.65 ± 6.01 7.55 (2.27, 18.7)	0.17 (0.17, 0.33)	0.44 ± 0.15 ^{c)} 0.38 (0.24, 0.69)	4.04 ± 2.29 4.91 (0.53, 7.06)
0.002	9	15.2 ± 7.99 14.6 (6.46, 27.5)	0.17 (0.08, 0.33) ^{c)}	0.46 ± 0.09 0.43 (0.32, 0.60)	9.01 ± 4.43 8.10 (4.52, 15.1)
0.003	8	24.5 ± 14.0 21.6 (11.0, 46.6)	0.17 (0.08, 0.17)	0.57 ± 0.10 0.58 (0.45, 0.72)	15.4 ± 8.92 12.5 (6.27, 31.7)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）、定量下限未満のデータは 0 として補完、

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 4 例、c) 8 例

また、外国人の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本薬 0.003% 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回朝又は夜、両眼に 14 日間点眼し、本薬の点眼タイミング（朝（7 時）又は夜（19 時））が薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、いずれの本薬点眼液濃度においても、血漿中の本薬濃度は全例において全測定時点で定量下限（5 pg/mL）未満であった。また、血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであり、朝点眼と夜点眼で明確な差異は認められなかった。

表 23 本薬を 1 日 1 回朝又は夜、14 日間点眼時の ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

点眼時刻	測定日	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{last} (pg·h/mL)	AUC _{inf} (pg·h/mL)
7 時	1	12	23.4 ± 10.7 22.6 (8.06, 40.5)	0.17 (0.08, 0.33)	0.84 ± 0.36 0.80 (0.40, 1.5)	16.4 ± 7.87 13.9 (7.36, 28.6)	18.2 ± 8.44 16.0 (8.75, 29.9)
	14	12	20.6 ± 7.23 19.0 (10.0, 35.5) ^{b)}	0.17 (0.08, 0.33)	0.80 ± 0.29 0.73 (0.40, 1.3)	15.3 ± 6.39 12.8 (8.61, 26.7) ^{b)}	—
19 時	1	12	20.4 ± 6.86 19.5 (11.4, 35.3)	0.17 (0.08, 0.33)	0.96 ± 0.35 0.95 (0.37, 1.7)	15.1 ± 5.06 15.4 (5.30, 22.3)	17.2 ± 5.49 17.4 (6.25, 25.8)
	14	12	23.4 ± 11.1 22.7 (5.73, 46.1)	0.17 (0.08, 0.33) ^{b)}	1.00 ± 0.34 0.98 (0.58, 1.6) ^{c)}	16.4 ± 7.82 16.1 (4.25, 29.7)	—

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）、定量下限未満のデータは 0 として補完、

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 11 例、c) 10 例

6.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の薬物動態について、特段の問題は認められないと判断した。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験 3 試験及び国際共同試験 1 試験の成績が提出された（表 24）。その他、参考資料として、海外臨床試験 5 試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 24 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	101260007LT 試験 5.3.3.1-1	I	健康成人	8	本剤（本薬 0.002%点眼液）を 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 7 日間点眼	安全性 薬物動態
	国際 共同	0126011N 試験 5.3.5.1-1	II	原発開放隅角緑内障 又は高眼圧症患者	241 （日本人 114）	本薬 0.0005%、0.001%、0.002%、0.003%点 眼液、LAT0.005%点眼液又はプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 3 カ月間点眼	有効性 安全性
	国内	101260005LT 試験 5.3.5.1-2	III	原発開放隅角緑内障 又は高眼圧症患者	325	本剤（本薬 0.002%点眼液）又は LAT0.005%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回 （21 時）、両眼に 3 カ月間点眼	有効性 安全性
		101260006LT 試験 5.3.5.2-1	III	原発開放隅角緑内障（広 義）、偽落屑緑内障、色 素性緑内障又は高眼圧症 患者	131	本剤（本薬 0.002%点眼液）を 1 回 1 滴、1 日 1 回又は TIM0.5%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼に 52 週間点眼	有効性 安全性

7.1 評価資料

7.1.1 国内第 I 相試験（CTD5.3.3.1-1: 101260007LT 試験＜2023 年 5 月～6 月＞）

日本人健康成人（目標被験者数 8 例）を対象に、本剤（本薬 0.002%点眼液）を反復点眼したときの安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が日本で実施された（薬物動態の試験成績については、6.2.2.1 参照）。

用法・用量は、本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回（9 時）、両眼に 7 日間点眼するとされた。

本試験に登録され治験薬が投与された 8 例全例が安全性解析対象集団とされ、中止例は認められなかった。

有害事象は、100%（8/8 例）に認められた。認められた事象は結膜充血 8 例、点状角膜炎 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係ありとされた。死亡を含む重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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。

7.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1-1: 012601IN 試験＜2017年8月～2018年2月＞）

日本人及び外国人の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者²⁸⁾（目標被験者数 220 例²⁹⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化評価者遮蔽並行群間比較試験が日本及び米国で実施された。

本試験はスクリーニング期（1～35 日間のウォッシュアウト期間を含む）及び治療期（3 カ月間）から構成された。被験者はスクリーニング期終了後、本薬 0.0005%群、本薬 0.001%群、本薬 0.002%群、本薬 0.003%群、LAT 群又はプラセボ／本薬 0.003%群にそれぞれ 2 : 2 : 2 : 2 : 2 : 1 の比で無作為に割り付けられた³⁰⁾。

用法・用量は、本薬 0.0005%点眼液、本薬 0.001%点眼液、本薬 0.002%点眼液、本薬 0.003%点眼液、若しくは LAT0.005%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時）、両眼に 3 カ月間点眼、又はプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回、6 週間点眼した後、本薬 0.003%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に治療期終了まで点眼するとされた。

本試験に登録された 301 例のうち、無作為化され治験薬が投与された 241 例（本薬 0.0005%群 43 例、本薬 0.001%群 43 例、本薬 0.002%群 44 例、本薬 0.003%群 45 例、LAT 群 44 例、プラセボ／本薬 0.003%群 22 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 8 例（1 例、0 例、1 例、3 例、1 例、2 例）であり、主な中止理由は、有害事象 3 例（0 例、0 例、1 例、1 例、1 例、0 例）、有効性の欠如 2 例（0 例、0 例、0 例、0 例、0 例、2 例）、試験計画からの逸脱 3 例（1 例、0 例、0 例、2 例、0 例、0 例）であった。

主要評価項目とされた投与 3 カ月後における有効性評価対象眼³¹⁾各測定時点（9 時、13 時及び 17 時）の眼圧値の結果は表 25 のとおりであり、投与 3 カ月後において、いずれの測定時点においても、本薬 0.002%群の眼圧値は他の本薬群と比較して低値を示し、LAT 群と同程度の眼圧値を示した。また、本薬点眼液及び LAT のベースラインからの平均日中眼圧変化量は、点眼 1 週間から 3 カ月後まで概ね一定であった。

表 25 投与 3 カ月後における有効性評価眼の各測定時点（9 時、13 時及び 17 時）の眼圧値（mmHg）

評価時点		本薬 0.0005%群	本薬 0.001%群	本薬 0.002%群	本薬 0.003%群	LAT 群	プラセボ／ 本薬 0.003%群
ベースライン	9 時	24.9 ± 2.58 (43)	24.9 ± 2.50 (43)	24.8 ± 2.88 (44)	24.7 ± 2.31 (45)	25.0 ± 2.90 (44)	25.0 ± 2.72 (22)
	13 時	24.5 ± 2.64 (43)	24.2 ± 2.42 (43)	24.1 ± 2.59 (44)	24.3 ± 2.21 (45)	24.2 ± 2.21 (44)	24.0 ± 1.91 (22)
	17 時	23.8 ± 2.39 (43)	23.6 ± 2.03 (43)	23.6 ± 2.25 (44)	23.6 ± 1.93 (45)	23.5 ± 1.79 (44)	24.5 ± 2.93 (22)
治験薬 投与 3 カ月後	9 時	19.7 ± 3.27 (42)	19.2 ± 3.37 (43)	17.6 ± 3.13 (44)	19.3 ± 2.92 (42)	18.1 ± 3.73 (43)	18.8 ± 4.11 (20)
	13 時	18.5 ± 2.98 (42)	18.1 ± 2.99 (43)	17.4 ± 2.39 (44)	18.7 ± 3.17 (42)	17.3 ± 3.01 (43)	17.6 ± 3.18 (20)
	17 時	18.3 ± 2.55 (42)	17.8 ± 2.93 (43)	16.7 ± 2.74 (44)	17.9 ± 2.82 (42)	17.2 ± 3.10 (43)	17.8 ± 2.87 (20)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

有害事象は、本薬 0.0005%群 48.8%（21/43 例）、本薬 0.001%群 44.2%（19/43 例）、本薬 0.002%群 34.1%（15/44 例）、本薬 0.003%群 51.1%（23/45 例）、LAT 群 50.0%（22/44 例）に認められた。また、

28) 両眼ともに原発開放隅角緑内障（偽落屑症候群を除く）又は高眼圧症と診断され、両眼の前房隅角が Shaffer の分類で 2 以上であり、治療期開始時（投与 1 日目）のすべての測定時点（9 時、13 時、17 時）で少なくとも片眼の眼圧値が 22 mmHg 以上、かつ両眼の眼圧値がともに 34 mmHg 以下である患者。

29) 副次評価項目である投与 6 週間における眼圧の期待値として、本薬群とプラセボ群の差（各評価時点（9 時、13 時及び 17 時）での予測治療間差の最小値）を -5.1 mmHg、各群の標準偏差を 3.9 mmHg と仮定し、有意水準両側 1.25%（Bonferroni 法で補正）、本薬各群：プラセボ群 = 2 : 1 の割合で、全 3 時点における差の検出力として 92%が確保できる被験者数を本薬各群 36 例、プラセボ群 18 例と算出した。さらに、参照群である LAT 群に本薬群と同じ例数を設定の上、脱落率 10%を考慮し、220 例（本薬各群 40 例、プラセボ群 20 例、LAT 群 40 例）を試験全体の目標症例数に設定した。

30) 国（日本又は米国）が割付因子とされた。

31) 有効性評価眼は、ベースラインにおいて選択基準に合致する眼とし、両眼が選択基準を満たす場合、ベースライン時の平均日中眼圧が高い方の眼とした。両眼が選択基準を満たし、平均日中眼圧が同じ場合は、右眼を有効性評価対象眼とした。

プラセボ／本薬 0.003%群において、プラセボ投与期（6 週目まで）では 22.7%（5/22 例）、本薬投与期（6 週目以降）では 50.0%（10/20 例）に有害事象が認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象としてプラセボ／本薬 0.003%群のプラセボ投与期に筋力低下が 1 例認められたが、治験薬との因果関係なしとされた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 0.002%群 1 例（結膜充血及び結膜浮腫）、本薬 0.003%群 1 例（アレルギー性結膜炎）、LAT 群 1 例（突発性難聴）に認められ、アレルギー性結膜炎は治験薬との因果関係ありとされた。治験薬との因果関係ありとされた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本薬 0.0005%群 20.9%（9/43 例）、本薬 0.001%群 25.6%（11/43 例）、本薬 0.002%群 20.5%（9/44 例）、本薬 0.003%群 24.4%（11/45 例）、LAT 群 29.5%（13/44 例）、プラセボ／本薬 0.003%群のプラセボ投与期 4.5%（1/22 例）、プラセボ／本薬 0.003%群の本薬投与期 20.0%（4/20 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、結膜充血（本薬 0.0005%群 5 例、本薬 0.001%群 4 例、本薬 0.002%群 8 例、本薬 0.003%群 5 例、LAT 群 9 例、プラセボ／本薬 0.003%群のプラセボ投与期 0 例、プラセボ／本薬 0.003%群の本薬 0.003%点眼液投与期 2 例、以下同順）、睫毛の成長（3 例、2 例、0 例、0 例、2 例、0 例、1 例）、眼そう痒症（2 例、1 例、0 例、3 例、2 例、0 例、0 例）、眼刺激（0 例、2 例、0 例、0 例、1 例、1 例、0 例）、滴下投与部位痛（0 例、1 例、3 例、1 例、0 例、0 例、0 例）、流涙増加（0 例、0 例、0 例、0 例、3 例、0 例、1 例）であった。

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。

7.1.3 国内第Ⅲ相試験（CTD:5.3.5.1-2: 101260005LT 試験＜2022 年 8 月～2023 年 4 月＞）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者³²⁾目標症例数 300 例:各群 150 例³³⁾を対象に本剤（本薬 0.002%点眼液）の LAT に対する非劣性を検証することを目的とした実薬対照無作為化評価者遮蔽並行群間比較試験が実施された。

本試験はウォッシュアウト期（1～35 日間）及び治療期（3 カ月間）から構成された。被験者はウォッシュアウト期終了後に本剤群又は LAT 群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。用法・用量は、本剤又は LAT 0.005%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時）、両眼に 3 カ月間点眼すると設定された。

本試験に登録された 383 例のうち、無作為化され治験薬が投与された 325 例（本剤群 162 例、LAT 群 163 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 15 例（本剤群 6 例、LAT 群 9 例、以下同順）であり、主な中止理由は有害事象 8 例（2 例、6 例）、COVID-19 関連 3 例（1 例、2 例）、死亡 2 例（1 例、1 例）、試験計画からの逸脱 1 例（1 例、0 例）であった。

主要評価項目とされた有効性評価対象眼³⁴⁾における投与 4 週後のベースラインからの平均日中眼圧値（9 時、13 時及び 17 時の 3 時点の眼圧値の平均値）の変化量は表 26 のとおりであった。本剤群と LAT 群の群間差の 95%CI の上限値（0.77 mmHg）は予め設定された非劣性マージン（1.5 mmHg）を下回ったことから、本剤群の LAT 群に対する非劣性が示された。また、ベースラインからの平均日中眼圧変化量

32) 両眼ともに原発開放隅角緑内障若しくは高眼圧症、又は片眼が原発開放隅角緑内障かつもう片眼が高眼圧症と診断され、両眼の前房隅角が Shaffer の分類で 2 以上であり、治療期開始時（投与 1 日目）のすべての測定時点（9 時、13 時及び 17 時）で少なくとも片眼の眼圧値が 22 mmHg 以上、かつ両眼ともに眼圧値が 34 mmHg 以下の患者。

33) 主要評価項目である投与 4 週後におけるベースラインからの平均日中眼圧値（9 時、13 時及び 17 時の 3 時点の眼圧値の平均）の変化量の期待値として、本薬群と LAT 群の差を 0 mmHg、標準偏差を 3.8 mmHg と仮定し、非劣性マージン 1.5 mmHg、有意水準両側 5%、少なくとも 90%の検出力を確保できる被験者数を 272 例（各群 136 例）と算出した。さらに、脱落率 10%を考慮し、300 例（各群 150 例）を目標症例数に設定した。

34) 有効性評価対象眼は、ベースラインにおいて選択基準に合致する眼とし、両眼が選択基準を満たす場合、ベースライン時の平均日中眼圧値が高い方の眼とした。両眼が選択基準を満たし、平均日中眼圧値が同じ場合は、右眼を有効性評価対象眼とした。

の推移は図1のとおりであった。

表 26 投与4週後におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量 (mmHg)
(101260005LT 試験、FAS)

投与群	眼圧値 ^{a)}		ベースラインからの眼圧変化量 ^{b), c)}	群間差 ^{c), d)}
	ベースライン	投与4週後		
本剤群	23.32 ± 1.47 (162)	17.51 ± 2.18 (158)	-5.77 ± 0.16	0.32 [-0.12, 0.77]
LAT 群	23.12 ± 1.22 (163)	17.06 ± 2.21 (160)	-6.10 ± 0.16	

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 薬剤群、来院時点、薬剤群と来院時点の交互作用及びベースラインの眼圧値を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定したMMRMにより算出された。

d) 最小二乗平均値 [95%CI]、本剤群-LAT 群

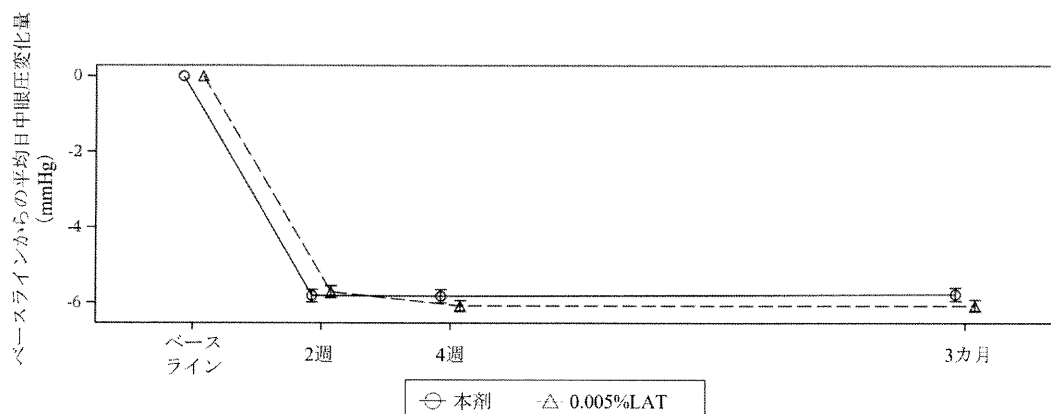


図1 ベースラインからの平均日中眼圧変化量 (mmHg) の推移 (101260005LT 試験、FAS、平均値±標準誤差)

有害事象は、本剤群 53.1% (86/162 例)、LAT 群 41.7% (68/163 例) に認められた。死亡例は、本剤群及びLAT 群で各 1 例 (それぞれ心筋虚血、心筋梗塞) に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係なしとされた。死亡以外の重篤な有害事象としてLAT 群に 2 例 (脊椎圧迫骨折、胆管結石、各 1 例) に認められたものの、治験薬との因果関係なしとされた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群 2 例 (結膜充血/眼の異物感/頭痛/悪心/眼脂、結膜浮腫/動悸、各 1 例)、LAT 群 6 例 (脊椎圧迫骨折、結膜充血、角膜感染、細菌性結膜炎、乳癌、眼痛、各 1 例) に認められ、結膜充血、眼の異物感、眼脂、結膜浮腫、動悸、角膜感染及び眼痛は治験薬との因果関係ありとされた。治験薬との因果関係ありとされた有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 36.4% (59/162 例)、LAT 群 20.2% (33/163 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は結膜充血 (本剤群 48 例、LAT 群 14 例、以下同順)、眼瞼紅斑 (4 例、0 例)、眼刺激 (3 例、7 例)、ドライアイ (3 例、1 例)、眼そう痒症 (3 例、0 例)、点状角膜炎 (2 例、6 例)、眼の異常感 (2 例、1 例)、眼充血 (2 例、0 例)、結膜浮腫 (2 例、0 例)、眼脂 (2 例、0 例)、眼瞼炎 (0 例、2 例) であった。

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。

7.1.4 国内長期投与試験 (CTD5.3.5.2-1: 101260006LT 試験<2022 年 8 月~2024 年 1 月>)

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³⁵⁾ (目標症

35) 両眼ともに原発開放隅角緑内障若しくは、偽落屑緑内障、色素性緑内障又は高眼圧症と診断され、両眼の前房隅角が Shaffer の分類で 2 以上であり、治療期開始時 (投与 1 日目) のすべての測定時点 (9 時、13 時及び 17 時) で少なくとも片眼の眼圧値が 16 mmHg 以上、かつ両眼ともに眼圧値が 34 mmHg 以下の患者。

例数 138 例、各グループ 46 例) を対象に、本剤 (本薬 0.002%点眼液) 単独投与時、又は本剤及び TIM0.5% 点眼液併用投与時の長期投与における有効性及び安全性を評価することを目的とした非遮蔽非対照試験が実施された。

本試験はウォッシュアウト期終了後、治療期開始時 (ベースライン) の日中眼圧値³⁶⁾により 2 つのコホート (コホート 1: 16 mmHg 以上 22 mmHg 未満、コホート 2: 22 mmHg 以上 34 mmHg 未満) に分けられた。コホート 1 の被験者は本剤単独投与 (グループ 1) に割り付けられ、コホート 2 の被験者は本剤単独投与 (グループ 2) 又は本剤/TIM 併用投与 (グループ 3) に 1:1 の比で無作為に割り付けられた。

用法・用量は、グループ 1 及び 2 では本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (21 時)、グループ 3 では本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (21 時) 及び TIM0.5%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回 (9 時、21 時)、いずれも両眼に 52 週間点眼すると設定された。

本試験に登録された 172 例のうち、治験薬が投与された 131 例 (グループ 1: 49 例、グループ 2: 42 例、グループ 3: 40 例、以下同順) が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 11 例 (6 例、3 例、2 例) であり、主な中止理由は、有害事象 8 例 (3 例、3 例、2 例)、COVID-19 に関連しない同意撤回 2 例 (2 例、0 例、0 例) であった。

グループ別の有効性評価対象眼³⁷⁾の各評価時期におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量は表 26、ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移は図 2 のとおりであり、投与期間を通じて眼圧下降効果が維持された。

表 27 各評価時期におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量 (mmHg) (101260006LT 試験、FAS)

評価時点	コホート 1	コホート 2	
	グループ 1 (本剤単独)	グループ 2 (本剤単独)	グループ 3 (本剤/TIM 併用)
ベースライン	18.83 ± 1.39 (49)	23.21 ± 1.46 (42)	24.00 ± 1.83 (40)
4 週	-4.52 ± 1.49 (47)	-6.03 ± 1.94 (42)	-7.69 ± 2.14 (40)
8 週	-4.20 ± 1.43 (47)	-6.14 ± 1.96 (42)	-7.93 ± 2.40 (39)
26 週	-3.99 ± 1.74 (47)	-6.28 ± 1.96 (40)	-7.73 ± 2.23 (39)
52 週	-4.40 ± 1.56 (43)	-6.38 ± 2.00 (38)	-7.51 ± 1.80 (38)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

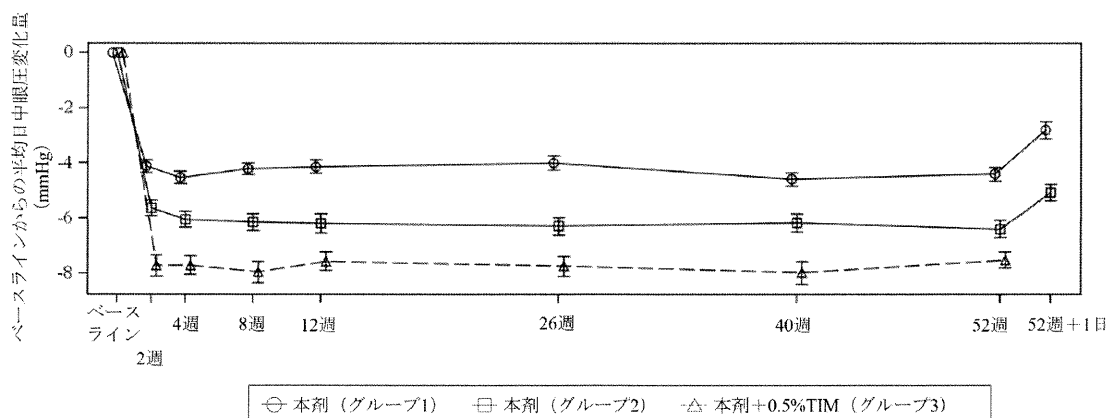


図 2 ベースラインからの平均日中眼圧変化量 (mmHg) の推移 (101260006LT 試験、FAS、平均値 ± 標準誤差)

有害事象は、グループ 1 で 87.8% (43/49 例)、グループ 2 で 76.2% (32/42 例)、グループ 3 で 95.0% (38/40 例) に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象はグループ 1 で不安定狭心

36) 9 時、13 時及び 17 時の眼圧値の平均値

37) 有効性評価対象眼はベースラインの眼圧値の高い方の眼とした。左右が同値の場合は右眼を有効性評価対象眼とした。

症、真珠腫、大腸ポリープ、各 1 例、グループ 2 で結腸癌、大腸ポリープ、各 1 例、グループ 3 で肺炎、蜂巣炎、大腸ポリープ、各 1 例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしとされた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、グループ 1 の 6.1% (3/49 例)、グループ 2 の 7.1% (3/42 例)、グループ 3 の 5.0% (2/40 例) で認められ、事象の内訳はグループ 1 で腹部不快感、眼圧上昇、角膜炎、各 1 例、グループ 2 で上室性頻脈、睫毛の成長、光視症/眼瞼色素沈着、各 1 例、グループ 3 で肺炎、膀胱癌、各 1 例であり、角膜炎、睫毛の成長、光視症、眼瞼色素沈着は治験薬との因果関係ありとされた。

治験薬との因果関係ありとされた有害事象（臨床検査値異常を含む）は、グループ 1 の 59.2% (29/49 例)、グループ 2 の 59.5% (25/42 例)、グループ 3 の 65.0% (26/40 例) に認められ、いずれかのグループで 2 例以上に認められた事象は、睫毛の成長（グループ 1 : 11 例、グループ 2 : 15 例、グループ 3 : 17 例、以下同順）、結膜充血（15 例、12 例、12 例）、眼瞼のうぶ毛変化（4 例、9 例、6 例）、睫毛変化（9 例、6 例、3 例）、睫毛剛毛化（6 例、5 例、2 例）、眼瞼色素沈着（4 例、4 例、3 例）、睫毛色素過剰（1 例、3 例、2 例）、眼刺激（0 例、0 例、3 例）、眼瞼紅斑（0 例、0 例、2 例）、多毛症（3 例、1 例、0 例）であった。

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。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（101260005LT 試験）の試験計画の設定根拠について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（101260005LT 試験）では、本邦で緑内障及び高眼圧症に対する第一選択薬として広く使用されている LAT に対する本剤の非劣性を検証する計画とした。

主要評価項目については、以下の点を踏まえ、投与 4 週間後におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量と設定した。

- 緑内障治療における真のエンドポイントは視野障害の進行抑制であるが、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るとされていること（緑内障診療ガイドライン）等を踏まえ、主要評価指標としてベースラインからの眼圧変化量を設定した。
- 眼圧には日内変動があることが知られており、緑内障治療においては 1 日を通じた眼圧のコントロールが重要であること（医学書院 2004; 93-116、Curr Opin Ophthalmol 2004; 15: 90-2 等）から、複数時点の眼圧値の平均値により眼圧変化量を評価することが適切と考えた。したがって、主要評価項目に用いる眼圧値の測定時点は、実施医療機関での実施可能性も考慮し、ピーク値及びトラフ値並びにそれらの中間付近が日中眼圧の測定時間となる投与後 12 時間値（9 時）、16 時間値（13 時）及び 20 時間値（17 時）の 3 時点を設定した。
- 国際共同第Ⅱ相試験（012601IN 試験）において、本薬及び LAT のベースラインからの平均日中眼圧変化量は、点眼 1 週間後から 3 カ月後まで概ね一定であり（7.1.2 参照）、眼圧下降効果は点眼後 1 週以降でプラトーに達すると推測されたことから、101260005LT 試験における主要評価時点は投与 4 週間後と設定した。

また、非劣性の検討にあたり、緑内障点眼薬の眼圧下降効果に関するメタアナリシス（Ophthalmology 2005; 112: 1177-85）において、投与 1 カ月後のベースラインからの眼圧変化量のトラフ及びピーク時点

における推定値[95%CI]は、LATでそれぞれ $-6.8[-7.6, -6.1]$ mmHg 及び $-7.9[-8.3, -7.4]$ mmHg、プラセボでそれぞれ $-1.3[-2.4, -0.3]$ mmHg 及び $-1.6[-2.7, -0.5]$ mmHg であったこと等から、非劣性マージンは、対照薬である LAT とプラセボの眼圧変化量の差と比較して十分に小さな値として 1.5 mmHg と設定した。

その上で、申請者は、101260005LT 試験の結果を踏まえ、緑内障及び高眼圧症に対する本剤の有効性について以下のように説明した。

101260005LT 試験の主要評価項目である投与 4 週後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、本剤の LAT に対する非劣性が検証された (表 26)。また、投与 2 週後及び 3 カ月後におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量の群間差 (本剤群 - LAT 群) の最小二乗平均値 [95%信頼区間]³⁸⁾ は、それぞれ $-0.05[-0.51, 0.40]$ 及び $0.32[-0.14, 0.77]$ であり、本剤投与後 2 週及び投与後 3 カ月においても、本剤群と LAT 群の眼圧下降効果に明らかな差は認められなかった。

重要な副次評価項目とされた投与 2 週、4 週及び 3 カ月後における各測定時点のベースラインからの平均眼圧変化量は表 28 のとおりであり、いずれの測定時点においても、本剤群と LAT 群の眼圧下降効果に明らかな差は認められなかった。

表 28 各測定時点のベースラインからの眼圧変化量 (101260005LT 試験、FAS)

測定時点	評価時点	眼圧値 ^{a)}		ベースラインからの変化量		
		本剤群	LAT 群	本剤群 ^{b), c)}	LAT 群 ^{b), c)}	群間差 ^{c), d)}
9 時	ベースライン	23.56 ± 1.77 (162)	23.27 ± 1.52 (163)			
	投与 2 週後	17.89 ± 2.56 (160)	17.75 ± 2.48 (162)	-5.62 ± 0.18	-5.58 ± 0.18	-0.04 [-0.53, 0.45]
	投与 4 週後	17.77 ± 2.46 (158)	17.29 ± 2.23 (160)	-5.73 ± 0.17	-6.05 ± 0.17	0.32 [-0.16, 0.80]
	投与 3 カ月後	17.90 ± 2.54 (156)	17.28 ± 2.41 (154)	-5.62 ± 0.18	-6.03 ± 0.18	0.41 [-0.09, 0.92]
13 時	ベースライン	23.29 ± 1.60 (162)	23.11 ± 1.36 (163)			
	投与 2 週後	17.54 ± 2.49 (159)	17.27 ± 2.56 (162)	-5.73 ± 0.19	-5.87 ± 0.19	0.15 [-0.37, 0.67]
	投与 4 週後	17.50 ± 2.40 (158)	16.94 ± 2.42 (160)	-5.74 ± 0.18	-6.21 ± 0.18	0.47 [-0.02, 0.97]
	投与 3 カ月後	17.55 ± 2.55 (156)	16.96 ± 2.39 (153)	-5.70 ± 0.18	-6.16 ± 0.18	0.46 [-0.04, 0.96]
17 時	ベースライン	23.12 ± 1.52 (162)	22.98 ± 1.34 (163)			
	投与 2 週後	17.14 ± 2.40 (159)	17.24 ± 2.46 (162)	-5.95 ± 0.18	-5.75 ± 0.17	-0.20 [-0.69, 0.28]
	投与 4 週後	17.25 ± 2.23 (158)	16.94 ± 2.49 (160)	-5.83 ± 0.17	-6.06 ± 0.17	0.23 [-0.25, 0.71]
	投与 3 カ月後	17.15 ± 2.44 (156)	16.86 ± 2.37 (154)	-5.93 ± 0.18	-6.07 ± 0.18	0.13 [-0.36, 0.63]

単位: mmHg

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 最小二乗平均値±標準誤差。

c) 投与群、来院時点、投与群と来院時点の交互作用及びベースラインの眼圧値を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定した MMRM。

d) 最小二乗平均値 [95%CI]、本剤群 - LAT 群

また、本剤長期投与時の有効性について、国内長期投与試験 (101260006LT 試験) において、本剤を単独投与又は TIM と併用投与したとき、52 週時までの投与期間を通じて眼圧下降効果は維持された (表 27 及び図 2)。

以上より、緑内障及び高眼圧症患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

101260005LT 試験の試験計画 (対照、主要評価項目及び非劣性マージン) について、特段の問題はな

38) 投与群、来院時点、投与群と来院時点の交互作用及びベースラインの眼圧値を共変量とし、分散共分散構造として無構造を仮定した MMRM により算出された。

い。

その上で、101260005LT 試験及び 101260006LT 試験の次の結果等を踏まえると、緑内障及び高眼圧症患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

- 101260005LT 試験の主要評価項目とされた投与 4 週後のベースラインからの平均日中眼圧変化量について、LAT 群に対する本剤群の非劣性が検証されたこと。
- 眼圧には日内変動があることが知られているものの、101260005LT 試験ではすべての評価時点・測定時点において、本剤投与後のベースラインからの眼圧変化量及び本剤群と LAT 群の眼圧下降効果に明らかな差は認められず、本剤の眼圧下降効果について、1 日を通した持続性が示されたこと。
- 101260006LT 試験において、本剤を長期投与したときに、眼圧下降効果が明らかに減弱する傾向は認められていないこと。

7.R.2 安全性について

機構は、今般提出された臨床試験成績並びに以下の 7.R.2.1 項の検討結果から、本剤投与にあたっては、既承認の FP 受容体作動薬で既知の事象である、結膜充血、睫毛・眼瞼部多毛（睫毛の成長、眼瞼のうぶ毛変化、睫毛変化、睫毛剛毛化及び睫毛色素過剰）、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着に特に注意する必要があるものの、FP 受容体作動薬と同様の注意喚起が行われることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（101260005LT 試験）及び国内長期投与試験（101260006LT 試験）における有害事象の発現状況の概要は表 29 のとおりであった。

101260005LT 試験において、本剤群で死亡例が 1 例（心筋虚血）に認められたものの、本剤との因果関係なしとされた。本剤群で認められた有害事象について、投与中止に至った有害事象（結膜充血、眼の異物感、眼脂、頭痛、悪心、動悸、結膜浮腫）のうち、結膜充血、眼の異物感、眼脂、結膜浮腫及び動悸は本剤との因果関係ありとされたが、重症度は動悸が中等度であったことを除き軽度であり、いずれも非重篤、転帰は回復であった。本剤群では LAT 群と比較して結膜充血の発現割合が増加する傾向が認められたが、いずれも軽度又は中等度、非重篤であり、転帰は 1 例³⁹⁾を除き回復であり、結膜充血以外の事象の発現状況において本剤群と LAT 群で大きな差異は認められなかった。

101260006LT 試験における有害事象の発現状況について、コホート間及び治療群間で明らかな差は認められなかった。死亡に至った有害事象は認められず、死亡以外の重篤な有害事象（グループ 1（本剤単独）：不安定狭心症、真珠腫及び大腸ポリープ、各 1 例、グループ 2（本剤単独）：大腸ポリープ及び結腸癌、各 1 例、グループ 3（本剤／TIM 併用）：大腸ポリープ、肺炎及び蜂巣炎、各 1 例）は、いずれも本剤との因果関係なしとされた。また、投与中止に至った有害事象のうち、2 例以上に認められた事象はなく、角膜炎の 1 例、睫毛の成長の 1 例、光視症及び眼瞼色素沈着の 1 例は本剤との因果関係ありとされた。101260005LT 試験と比較して、101260006LT 試験では、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、眼瞼のうぶ毛変化、睫毛変化、睫毛剛毛化及び睫毛色素過剰の発現割合が高くなる傾向が認められたが、いずれも軽度、非重篤の事象であり、これらの事象については、結膜充血とともに FP 受容体作動薬で発現する既知の事

39) 当該事象は軽度、非重篤の事象であり、本剤との因果関係なしとされ、治験は継続された。

象であった。101260006LT 試験コホート 2 において、すべての有害事象の発現割合はグループ 2（本剤単独）と比較してグループ 3（本剤／TIM 併用）で高い傾向が認められたが、治験薬との因果関係ありとされた有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。

表 29 有害事象の発現状況（101260005LT 試験及び 101260006LT 試験、安全性解析対象集団）

	101260005LT 試験		101260006LT 試験		
	本剤群	LAT 群	コホート 1	コホート 2	
			グループ 1 (本剤単独)	グループ 2 (本剤単独)	グループ 3 (本剤／TIM 併用)
評価例数	162	163	49	42	40
すべての有害事象	86 (53.1)	68 (41.7)	43 (87.8)	32 (76.2)	38 (95.0)
死亡	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (0.6)	3 (6.1)	2 (4.8)	3 (7.5)
投与中止に至った有害事象	2 (1.2)	6 (3.7)	3 (6.1)	3 (7.1)	2 (5.0)
治験薬との因果関係ありとされた有害事象	59 (36.4)	33 (20.2)	29 (59.2)	25 (59.5)	26 (65.0)
主な有害事象（個別の事象はいずれかの群で 3%以上に認められた事象）					
眼の有害事象	68 (42.0)	53 (32.5)	36 (73.5)	27 (64.3)	28 (70.0)
結膜充血	51 (31.5)	21 (12.9)	15 (30.6)	12 (28.6)	13 (32.5)
点状角膜炎	5 (3.1)	11 (6.7)	4 (8.2)	1 (2.4)	2 (5.0)
眼刺激	3 (1.9)	7 (4.3)	0	0	3 (7.5)
ドライアイ	3 (1.9)	1 (0.6)	3 (6.1)	0	1 (2.5)
睫毛の成長	1 (0.6)	0	11 (22.4)	15 (35.7)	17 (42.5)
眼瞼色素沈着	1 (0.6)	0	4 (8.2)	4 (9.5)	3 (7.5)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (6.1)	2 (4.8)	2 (5.0)
眼瞼のうぶ毛変化	0	1 (0.6)	4 (8.2)	9 (21.4)	6 (15.0)
睫毛変化	0	0	9 (18.4)	6 (14.3)	3 (7.5)
睫毛剛毛化	0	0	6 (12.2)	5 (11.9)	2 (5.0)
マイボーム腺機能不全	0	0	2 (4.1)	0	0
睫毛色素過剰	0	0	1 (2.0)	3 (7.1)	2 (5.0)
眼瞼紅斑	0	0	0	0	2 (5.0)
眼以外の有害事象	27 (16.7)	23 (14.1)	30 (61.2)	18 (42.9)	19 (47.5)
COVID-19	5 (3.1)	5 (3.1)	2 (4.1)	0	2 (5.0)
上咽頭炎	4 (2.5)	1 (0.6)	7 (14.3)	2 (4.8)	1 (2.5)
発熱	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (2.0)	2 (4.8)	0
湿疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (4.1)	1 (2.4)	3 (7.5)
咳嗽	0	2 (1.2)	2 (4.1)	0	0
齲歯	0	0	3 (6.1)	1 (2.4)	0
多毛症	0	0	3 (6.1)	1 (2.4)	0
コロナウイルス感染	0	1 (0.6)	2 (4.1)	2 (4.8)	2 (5.0)
腹部不快感	0	0	2 (4.1)	2 (4.8)	0
季節性アレルギー	0	0	2 (4.1)	1 (2.4)	1 (2.5)
アレルギー性鼻炎	0	0	2 (4.1)	0	0
歯周炎	0	0	2 (4.1)	0	0
便秘	0	0	2 (4.1)	0	0
下痢	0	0	2 (4.1)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0	1 (2.0)	2 (4.8)	0
胃腸炎	0	0	0	2 (4.8)	3 (7.5)
歯肉炎	0	0	0	2 (4.8)	1 (2.5)
咽頭炎	0	0	0	0	2 (5.0)

発現例数（発現割合 (%)）

101260006LT 試験における発現時期別（初回発現時期別）の有害事象の発現状況は表 30 のとおりであり、各有害事象の初回発現時期について、睫毛の成長は投与 31～90 日後、結膜充血は投与 1～30 日後の発現割合が最も多く、その他の事象についても、投与期間に応じて有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 30 発現時期別（初回発現時期別）の有害事象の発現状況（101260006LT 試験、安全性解析対象集団）

時期	全体	Day 1-30	Day 31-90	Day 91-180	Day 181-270	Day 271-360	Day 361-
評価例数	131	131	130	127	125	122	96
すべての有害事象	113 (86.3)	61 (46.6)	51 (39.2)	43 (33.9)	35 (28.0)	24 (19.7)	10 (10.4)
重篤な有害事象	8 (6.1)	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
主な有害事象（全体で3%以上に認められた事象）							
睫毛の成長	43 (32.8)	7 (5.3)	21 (16.2)	7 (5.5)	4 (3.2)	3 (2.5)	1 (1.0)
結膜充血	40 (30.5)	32 (24.4)	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (3.2)	0	0
眼瞼のうぶ毛変化	19 (14.5)	1 (0.8)	7 (5.4)	3 (2.4)	3 (2.4)	2 (1.6)	3 (3.1)
睫毛変化	18 (13.7)	2 (1.5)	6 (4.6)	3 (2.4)	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (2.1)
睫毛剛毛化	13 (9.9)	3 (2.3)	5 (3.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	1 (1.0)
眼瞼色素沈着	11 (8.4)	1 (0.8)	2 (1.5)	4 (3.1)	3 (2.4)	1 (0.8)	0
上咽頭炎	10 (7.6)	0	2 (1.5)	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (2.5)	0
アレルギー性結膜炎	7 (5.3)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.4)	0	0	0
点状角膜炎	7 (5.3)	6 (4.6)	1 (0.8)	0	0	0	0
睫毛色素過剰	6 (4.6)	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (1.0)
コロナウイルス感染	6 (4.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	0
湿疹	6 (4.6)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	2 (1.6)	1 (1.0)
胃腸炎	5 (3.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
ドライアイ	4 (3.1)	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	0	0
腹部不快感	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0
黴菌	4 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
多毛症	4 (3.1)	1 (0.8)	0	3 (2.4)	0	0	0
季節性アレルギー	4 (3.1)	0	2 (1.5)	2 (1.6)	0	0	0
COVID-19	4 (3.1)	0	2 (1.5)	0	2 (1.6)	0	0

発現例数（発現割合 (%)）

以上より、101260005LT 試験及び 101260006LT 試験において、本剤で認められた主な有害事象は、FP 受容体作動薬で発現する既知の事象である、結膜充血、睫毛・眼瞼部多毛（睫毛の成長、眼瞼のうぶ毛変化、睫毛変化、睫毛剛毛化及び睫毛色素過剰）、及び眼瞼色素沈着であった。睫毛の異常及び眼瞼色素沈着については、101260005LT 試験と比較して 101260006LT 試験で発現割合が増加したことから、長期投与により累積発現割合が増加する可能性はあるものの、101260006LT 試験で認められたこれらの事象の多くは軽度であり、投与中止に至った事象はいずれも回復したことから、本剤特有の安全性上の新たなリスクは示されていないと考える。したがって、既承認の FP 受容体作動薬と同様の注意喚起を行うことで、当該事象のリスクは管理可能と考える。

なお、既承認の FP 受容体作動薬に特徴的な有害事象の一つである虹彩色素沈着については、FP 受容体活性化により虹彩のメラニン色素が増加することで生じると考えられている。本剤点眼時における虹彩色素沈着に関連する事象は、101260005LT 試験では認められず、101260006LT 試験のグループ 1（本剤単独群）において、虹彩色素過剰が 1 例に認められ、本剤との因果関係ありとされた。当該事象は軽度、非重篤の事象であり、治験継続は可能と判断されたが、転帰は未回復であった。臨床試験における本剤点眼時の虹彩色素沈着に関する事象の発現は少なく、既承認の FP 受容体作動薬と比較して本剤で発現割合が増加する傾向は認められていないが、虹彩色素沈着は薬理作用から懸念される事象であり、発現した場合、不可逆的な転帰を辿るおそれがあるため、既承認の FP 受容体作動薬と同様に、添付文書にて注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び申請者の説明を踏まえると、本剤投与時の結膜充血の発現割合は LAT と比較して高かったものの重度の症例は認められておらず、臨床上重大な問題となる可能性は低いと考える。また、既承認の FP 受容体作動薬で未知の有害事象が本剤投与後に生じる等の本剤特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていないと考えることから、既承認の FP 受容体作動薬と同様の注意喚起を行

うことを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

緑内障による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（緑内障診療ガイドライン）、眼圧下降点眼薬による治療がその主体となっている。緑内障診療ガイドラインにおいて、眼圧下降における薬物治療の一般的方針としては、単剤による治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の切替えあるいは作用機序の異なる薬剤の追加併用が推奨されている。医療現場では、緑内障治療薬の第一選択薬として FP 受容体作動薬、EP2 受容体作動薬及び β 受容体遮断薬が主に使用されているが、単剤で目標眼圧を達成出来ない場合も多いこと等から、さらに強力な眼圧下降作用を示す薬剤や、新たな作用機序を有する薬剤等、緑内障に対する新たな治療薬の開発が望まれている。

本剤は FP 受容体に加え EP3 受容体に対してもアゴニスト活性を示し、ぶどう膜強膜流出経路及び線維柱帯流出路からの房水流出促進による眼圧下降作用が期待される薬剤であり（3.R.1 参照）、国内第Ⅲ相試験（101260005LT 試験）において LAT 点眼液に対する本剤の非劣性が検証され（7.R.1 参照）、かつ安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）ことから、本剤は緑内障及び高眼圧症に対する第一選択薬として新たな治療選択肢として期待できると考える。

以上より、本剤の申請効能・効果を「緑内障、高眼圧症」と設定することは適切であると考ええる。

なお、本剤と他の第一選択薬との医療現場における使い分けについては、各薬剤の安全性プロファイル等を考慮して選択されるものと考ええる。また、緑内障治療薬に対する反応には個人差があること、及び多剤併用はアドヒアランスの低下につながるため十分に配慮する必要があること（緑内障診療ガイドライン）から、本剤は、プロスタノイド受容体関連薬以外の第一選択薬からの切替えだけでなく、プロスタノイド受容体関連薬からの切替えを検討する際にも選択肢の一つになると考える。

本剤と他の緑内障治療薬との併用について、TIM 0.5%点眼液との併用時に本剤単独投与と比較して安全性上の問題は認められていないことから、TIM 0.5%点眼液以外も含めて β 受容体遮断薬との併用は可能と考える。 β 受容体遮断薬以外の緑内障治療薬については、本剤と併用したときの安全性は検討されておらず現時点で併用可否に関する情報は得られていないが、緑内障診療ガイドラインにおいて、薬理学的作用点と同じ薬剤を選択してはならないとされていることを踏まえると、FP 受容体作動薬については薬理学的作用点为本剤と同一であることから併用はなされないものと考ええる。

機構は、以下のように考える。

101260005LT 試験及び 101260006LT 試験において、本剤の有効性は示され（7.R.1 参照）、適切な注意喚起の下であれば安全性も許容可能と考えられること（7.R.2 参照）、及び本剤の臨床的位置付けに関する申請者の説明から、本剤を緑内障及び高眼圧症に対する治療選択肢の一つとして位置付け、効能・効果を「緑内障、高眼圧症」と設定することは可能であると判断した。なお、本剤と既存の緑内障治療薬との使い分けや他の緑内障治療薬との併用については、現時点では知見が限られることから、これまでに得られている臨床試験成績に加え、製造販売後に得られる情報等も踏まえ、今後、関連学会等において議論されていくことが望まれる。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（101260005LT 試験）及び長期投与試験（101260006LT 試験）における本薬点眼液の用法・用量の設定根拠及び本剤の申請用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

用法については、海外第Ⅰ相試験（ONO-9054IOU002 試験）において、1回1滴、1日1回点眼により眼圧下降作用が認められたこと⁴⁰⁾等から、以降の臨床試験における用法は1回1滴、1日1回点眼とした。また、101260005LT 試験で検討する本薬濃度については、国際共同第Ⅱ相試験（012601IN 試験）において、本薬 0.0005～0.003%点眼液を1回1滴、1日1回点眼した結果、投与3カ月後のいずれの測定時点（9時、13時、17時）においても、本薬 0.002%群の眼圧値は他の本薬群と比較して低値を示し、本薬 0.002%点眼液の眼圧下降作用は 0.005%LAT 点眼液と同程度であることが示唆されたこと、並びに検討されたいずれの本薬濃度においても、安全性に大きな懸念は認められなかったことから、0.002%を選択した。

上記の用法・用量で実施した 101260005LT 試験及び 101260006LT 試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）から、本剤の本薬濃度は 0.002%とし、申請用法・用量は1回1滴、1日1回と設定した。

機構は、申請者の説明は理解可能であり、本剤の用法・用量を申請どおり「1回1滴、1日1回点眼する」と設定することに特段問題はないものとする。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、非臨床試験及び臨床試験結果より、本剤投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.2 参照）はいずれも既承認の FP 受容体作動薬で既知の事象であり、本剤に特有の安全性の懸念は認められていないことから（7.R.2 参照）、現時点で本剤の製造販売後調査等は実施せず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動を実施する旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討結果並びに申請者の説明を踏まえ、緑内障及び高眼圧症患者に対する本剤の使用にあたり、現時点では製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。ただし、本剤の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

40) 外国人の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者（各群9例）を対象に、本薬 0.0003%、0.001%、0.002%又は 0.003%点眼液を1回1滴、1日1回、両眼に14日間点眼したとき、投与14日後におけるパースラインからの平均日中眼圧（8時、12時、16時及び19時の4時点の平均値）の変化量は、各点眼液濃度で、それぞれ－4.46、－7.82、－5.46 及び－7.67 mmHg であり、いずれの濃度においても眼圧下降作用が認められた。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の緑内障及び高眼圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本剤は、緑内障及び高眼圧症の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 7 月 11 日

申請品目

[販 売 名]	セタネオ点眼液 0.002%
[一 般 名]	セペタプロスト
[申 請 者]	参天製薬株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 9 月 26 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する検討を踏まえ、緑内障及び高眼圧症患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する検討を踏まえ、本剤投与にあたっては、既承認の FP 受容体作動薬で既知の事象である、結膜充血、睫毛・眼瞼部多毛（睫毛の成長、眼瞼のうぶ毛変化、睫毛変化、睫毛剛毛化及び睫毛色素過剰）、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着に特に注意する必要があるものの、FP 受容体作動薬と同様の注意喚起が行われることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。また、専門委員から以下の意見が示された。

- 既承認の FP 受容体作動薬において眼瞼溝深化が発現すること、また既承認のプロスタノイド受容体関連薬（EP 受容体作動薬及び FP 受容体作動薬）において無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者で嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫が発現することが報告されている。本剤の臨床試験においては眼瞼溝深化及び黄斑浮腫の発現は認められていないものの、本剤においても眼瞼溝深化、及び無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者で嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫が発現する可能性は否定できないと考える。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において、当該事象についても既承認のFP受容体作動薬と同様に注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤を緑内障及び高眼圧症に対する治療選択肢の一つとして位置付け、効能・効果を「緑内障、高眼圧症」と設定することは可能であると判断した。

また、本剤と既存の緑内障治療薬との使い分けや他の緑内障治療薬との併用については、現時点では知見が限られることから、これまでに得られている臨床試験成績に加え、製造販売後に得られる情報等も踏まえ、今後、関連学会等において議論されていくことが望ましいと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」における検討を踏まえ、本剤の用法・用量を「1回1滴、1日1回点眼する」と設定することに特段の問題はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」における検討を踏まえ、緑内障及び高眼圧症患者に対する本剤の使用にあたり、現時点では製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

ただし、本剤の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持されたことから、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表31に示す安全性検討事項を設定すること、表32に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表31 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表32 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査	・ 市販直後調査による情報提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

[効能・効果]

緑内障、高眼圧症

[用法・用量]

1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	Adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-xh}	Area under the concentration-time curve from zero to x h after administration	投与後 0 時間から x 時間までの AUC
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 AUC
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク
BMI	Body mass index	体格指数
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DP 受容体	Prostaglandin D ₂ receptor	プロスタグランジン D ₂ 受容体
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	Effective concentration, 50%	50%有効濃度
EP1 受容体	Prostaglandinn 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
EP2 受容体	Prostaglandinn E ₂ receptor EP2 subtype	プロスタグランジン E ₂ 受容体 EP2 サブタイプ
EP3 受容体	Prostaglandinn 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
EP4 受容体	Prostaglandinn E ₂ receptor EP4 subtype	プロスタグランジン E ₂ 受容体 EP4 サブタイプ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価
FP 受容体	Prostaglandin F _{2α} receptor	プロスタグランジン F _{2α} 受容体
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cell	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
hERG	Human enter-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography-radioactivity detection	高速液体クロマトグラフィー-放射能検出法
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）

ICH Q3A ガイドライン	—	『「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について』（平成 18 年 12 月 4 日付け薬食審査発第 1204001 号）
ICH Q3B ガイドライン	—	『「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について』（平成 18 年 7 月 3 日付け薬生審査発第 0703004 号）
IP	Prostacyclin receptor	プロスタサイクリン受容体
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki	Inhibitory constant	阻害定数
LAT	—	ラタノプロスト
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MDCK 細胞	Madin-darby canine kidney cells	イヌ腎臓尿細管上皮細胞
MF	Master file	原薬等登録原簿
MMP	Matrix metalloproteinase	マトリックスメタロプロテアーゼ
MMRM	Mixed model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MS	Mass spectrometry	質量分析
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New zealand white	ニュージーランドホワイต์
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	—
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TIM	—	チモロール
t _{max}	Time of maximum concentration	最高濃度到達時間
TP	Thromboxane receptor	トロンボキサン受容体
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
緑内障診療ガイドライン		緑内障診療ガイドライン第 5 版（日眼会誌 2022;126:85-177）
本剤		セタネオ点眼液 0.002%
本薬		セペタプロスト