セタネオ点眼液0.002%

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は参天製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

参天製薬株式会社

目次

1.5　開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.3　本剤の特徴のまとめ 13
1.5.4　参考文献 18

Confidential

表 1.5-1. 開発の経緯で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
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）
CAI	Carbonic Anhydrase Inhibitor（炭酸脱水酵素阻害剤）
CES	Carboxylesterase（カルボキシルエステラーゼ）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P450）
DUES	Deepening of the upper eyelid sulcus（上眼瞼溝深化）
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 $F_{2\alpha}$ receptor（プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 受容体）
^{3}H-セペタプロスト	セペタプロストのトリチウム標識体
^{3}H-STN1012600 点眼液	有効成分として ^{3}H-セペタプロストを含有する点眼液
OAG	Open-Angle Glaucoma（開放隅角緑内障）
OHT	Ocular Hypertension（高眼圧症）
ONO-AG-367	セペタプロストの活性代謝物
ONO-AG-450	セペタプロストの代謝物（ONO-AG-367 の β 酸化体）
POAG	Primary Open-Angle Glaucoma（原発開放隅角緑内障）
ROCK 阻害薬	Rho キナーゼ阻害薬
STN1012600 点眼液	有効成分としてセペタプロストを含有する点眼液
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）

Confidential

1.5 開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 緑内障とその治療の現状及び未充足ニーズ

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である。緑内障は、世界の失明原因の第2位を占めており、2013年の推定患者数は6,430万人で、2040年には1億1180万人に増加すると予想されている[1]。日本でも緑内障は失明原因の第1位であり[2]、40歳以上の日本人における緑内障の有病率は5.0%（原発開放隅角緑内障（以下、POAG）3.9%、原発閉塞隅角緑内障 0.6%、続発緑内障 0.5%）、高眼圧症（以下、OHT）は0.8%であった[3], [4]。

Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)[5]、Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)[6]及びEarly Manifest Glaucoma Trial (EMGT)[7]等の複数の大規模臨床試験の結果に基づき、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、眼圧下降点眼薬による治療がその主体となっている。また、緑内障診療ガイドライン（第5版）において眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、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[8]。

現在、副交感神経作動薬、交感神経β受容体遮断薬（β遮断薬）、炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）、交感神経α_2受容体作動薬（α_2作動薬）、Rhoキナーゼ阻害薬（ROCK阻害薬）、プロスタノイドFP受容体作動薬（FP作動薬）、及びプロスタノイドEP2受容体選択性作動薬（EP2作動薬）等の複数の眼圧下降点眼薬が存在する。これらの薬剤の房水動態への薬理作用はそれぞれ異なっており、房水産生抑制作用を有するもの（β遮断薬、α_2作動薬及びCAI）や、房水流出路に作用するもの（副交感神経作動薬、ROCK阻害薬、FP作動薬、EP2作動薬及びα_2作動薬）がある。一般的に、POAGやOHTには、FP作動薬が第一選択薬として推奨される。その主な理由は、眼圧下降に有効であること、1日1回投与で使用しやすいこと、全身性の副作用が少なく安全性プロファイルが良好であること等である。続いて眼圧下降効果と忍容性の面でβ遮断薬及びEP2作動薬も第一選択になり得るが、禁忌・副作用に留意して選択する必要がある[8], [9]。

FP作動薬、EP2作動薬又はβ遮断薬による眼圧下降治療は有効であるが、目標眼圧を達成するには単剤による治療では不十分であることが多い。この場合には、異なる作用機序の薬剤を追加する併用治療が推奨されているが、使用する薬剤数の増加に伴うアドヒアランスの低下が問題となっている。また、薬剤治療抵抗性の患者に対する治療選択肢が限られていること、夜間眼圧への作用が十分でないことなども課題である[10], [11]。これらの課題を解決するため、既存のFP作動薬、EP2作動薬やβ遮断薬よりも強力な眼圧下降作用が得られる第一選択薬や、新規の作用機序を有する眼圧下降点眼薬が現在もなお、必要とされている。参天製薬株式会社（以下、参天製薬）は、このような医療ニーズを満たすため、新たな作用機序の眼圧下降点眼薬が必要と考え、小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）で創製されたセペタプロスト（治験成分記号：STN1012600）の開発を開始した。

1.5.1.2 セペタプロスト発見の経緯

緑内障治療の第一選択薬であるラタノプロスト等の既存のFP作動薬は、主にプロスタノイドFP受容体を介して眼圧下降作用を示すと考えられている。EP3受容体ノックアウトマウスを用いた解析から、FP受容体を介した眼圧下降作用の一部は、FP受容体刺激によって産生された内因性のプロスタグランジンがEP3受容体を活性化することで発揮されていると考えられている[12),(13)]。EP3受容体は、線維柱帯細胞にはFP受容体よりも多く、シュレム管基底の内皮細胞には同程度発現しており[14)]、FP受容体とは異なる機序で緑内障における眼圧下降に寄与する可能性が示されている。このことから、FP受容体アゴニスト活性にEP3受容体アゴニスト活性を付加することで、既存のFP受容体のみの作動薬とは異なり、新たな薬理作用機序で既存薬を上回る眼圧下降作用を示すことが考えられた。小野薬品においてFP及びEP3の両受容体アゴニスト活性を検討した結果、両受容体作動作用が高いことから選択されたヒトFP/EP3受容体作動薬のプロドラッグが、セペタプロストである。

1.5.2 開発の経緯

セペタプロストは、小野薬品で創製されたヒトFP/EP3受容体作動薬ONO-AG-367のプロドラッグで、眼圧下降剤としては新しい作用機序である[11),(15)]。20■年から小野薬品によりアメリカにて臨床試験が開始され、20■年■月に参天製薬が導入し開発が進められた。STN1012600点眼液の開発の経緯を図 1.5.2-1に示した。

EP3受容体は、線維柱帯細胞にはFP受容体よりも高く、またシュレム管基底の内皮細胞にはFP受容体と同程度発現しており[14)]、FP受容体とは異なる機序で緑内障における眼圧下降に寄与する可能性が示されている。これらのことから、EP3受容体アゴニスト活性を付加することで、既存のFP作動薬とは異なり、新たな薬理作用機序で既存薬を上回る眼圧下降作用を示すことが考えられた。本剤の房水動態に対する作用は、非臨床薬理試験においてぶどう膜強膜流出路からの房水流出の促進、さらに線維柱帯経路からの流出も促進する傾向が示唆されており、これらの作用で眼圧を下降させると考えている。

セペタプロストは、正常眼圧イヌ及びサルにおいて強い眼圧下降作用を示し、非臨床における安全性の評価により臨床試験を実施することが可能と判断したことから、小野薬品によりアメリカにて20■年から第I相試験 (ONO-9054IOU001) 、後期第I相試験 (ONO-9054IOU002) 、第II相試験 (ONO-9054IOU003) が実施された。

第I相試験 (ONO-9054IOU001) はプラセボを対照とした単回投与の用量漸増法で、健康成人男女を対象に0.00003%、0.0001%、0.0003%、0.001%、0.002%及び0.003% STN1012600点眼液（プロトタイプ製剤）の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。本試験において0.003%までの忍容性が確認され、また0.002%及び0.003%でベースライン眼圧から30%近い眼圧下降作用が認められた[16)]。

後期第I相試験 (ONO-9054IOU002) は二部構成（Part 1及びPart 2）で実施された。Part 1はプラセボを対照とした単回及び14日間連続投与（1日1回点眼）の用量漸増法で、開放隅角緑内障（以下、OAG）又はOHT患者を対象に0.0003%、0.001%、0.002%及び0.003% STN1012600

点眼液の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。いずれの濃度も忍容性に問題なく、眼圧下降作用が認められた[17]。Part 2 はクロスオーバー法で、OAG 又は OHT 患者を対象に 0.003% STN1012600 点眼液を用い、14 日間連続投与（1 日 1 回点眼）における朝点眼、夜点眼の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を比較検討した。Part 2 でも安全性及び忍容性に問題はなかった。8:00AM におけるベースラインからの眼圧下降は、朝点眼のときに-6.8 mmHg（28.6%下降）、夜点眼のときに-7.5 mmHg（31.0%下降）であった[18]。

第 II 相試験 (ONO-9054IOU003) はラタノプロストを対照とした並行群間比較法で、OAG 又は OHT 患者において 0.003% STN1012600 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液を 28 日間連続投与（1 日 1 回点眼）し、安全性、忍容性及び有効性を評価した。この結果、0.003% STN1012600 点眼液の安全性及び忍容性に問題はなく、0.005%ラタノプロスト点眼液に比して数値的に強い眼圧下降作用を示した[19]。

アメリカで実施したこれらの 3 つの臨床試験（ONO-9054IOU001、ONO-9054IOU002 及び ONO-9054IOU003）の結果から、STN1012600 点眼液は緑内障治療薬の第一選択薬となり得る強力な眼圧下降作用を示し、副作用においても忍容性があると判断された。20[redacted]年[redacted]月、参天製薬は、グローバル開発を目指して小野薬品より STN1012600 を導入し、今までの臨床試験結果に基づき、アメリカ及び日本の国際共同治験として、国際共同後期第 II 相臨床試験 (012601IN) 及び探索的臨床試験 (012603SA) を実施した。

国際共同後期第 II 相臨床試験 (012601IN) はラタノプロストを対照とした並行群間比較法で、OAG 又は OHT 患者において STN1012600 点眼液（0.0005%、0.001%、0.002%及び 0.003%）と 0.005%ラタノプロスト点眼液を 12 週間連続投与（1 日 1 回点眼）し、安全性、忍容性及び有効性の評価に加え、本剤の至適濃度を検討した。この結果、STN1012600 点眼液の安全性及び忍容性に問題はなく、0.0005%から 0.002%の範囲で濃度依存的な眼圧下降作用を示し、その最大効果は 0.005%ラタノプロスト点眼液のそれと同程度であった。なお、0.003%の作用は 0.002%を上回るものではなかったため、至適濃度として 0.002%が選択された[20]。

探索的臨床試験 (012603SA) はラタノプロストを対照とした並行群間比較法で、POAG 又は OHT 患者において 0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）と 0.005%ラタノプロスト点眼液を 3 ヵ月間連続投与（1 日 1 回点眼）し、安全性、忍容性及び有効性の評価に加え、24 時間の眼圧変動に及ぼす影響を検討した。この結果、0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）の安全性及び忍容性に問題はなく、日中の眼圧下降効果は国際共同後期第 II 相臨床試験 (012601IN) 結果と同様、0.005%ラタノプロスト点眼液のそれと同程度であった。一方、夜間平均眼圧及び夜間眼圧を含めた 24 時間平均眼圧においては、0.005%ラタノプロスト点眼液と比して数値的に強い眼圧下降作用を示した。また、最終点眼後 36 時間及び 48 時間の眼圧は同時刻のベースライン眼圧と比較し有意に低値を示していた[21]。

国際共同後期第 II 相臨床試験 (012601IN)の結果を踏まえ 0.002%を至適用量として選択し、国内第 III 相検証試験 (101260005LT) 及び長期投与試験 (101260006LT) を実施した。

国内第 III 相検証試験 (101260005LT) において、POAG 又は OHT 患者を対象に 0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間投与した時の眼圧下降作用について、

0.005%ラタノプロスト点眼液に対する非劣性を検証し、また安全性を検討した。その結果、0.002% STN1012600 点眼液は 0.005%ラタノプロスト点眼液に劣らない眼圧下降作用を有することが示された。また、0.002% STN1012600 点眼液は 0.005%ラタノプロスト点眼液に比べ、有害事象及び副作用の発現頻度は高かったものの、安全性に懸念はないと考えられた。

長期投与試験 (01260006LT) は OAG 又は OHT 患者を対象に、0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間投与した時の安全性及び眼圧下降作用を検討した。また 0.5%チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間点眼）を併用した場合の安全性及び眼圧下降作用を検討した。その結果、0.002% STN1012600 点眼液は、正常眼圧緑内障を含む OAG 又は OHT 患者において、単剤療法及び 0.5%チモロール点眼液との併用療法のいずれにおいても、52 週間にわたり安定した眼圧下降作用を有することが示された。また、0.5%チモロール点眼液との併用療法においては、相加的に眼圧下降作用を示すことが確認された。投与後 52 週までの安全性については、大きな懸念はないと考えられた。

試験項目			年														
品質試験	原薬	安定性															
	製剤	製剤化検討															
		安定性															
非臨床試験	薬理試験																
	吸収・分布・代謝・排泄																
	毒性試験																
臨床	第 I 相試験（外国）（ONO-9054IOU001、参考資料）																
	後期第 I 相試験（外国）（ONO-9054IOU002、参考資料）																
	第 II 相試験（外国）（ONO-9054IOU003、参考資料）																
	国際共同後期第 II 相試験（012601IN）									8～	～2						
	後期第 II 相試験（外国）（012604IN、参考資料）																
	第 II 相試験（外国）（012603SA、参考資料）																
	第 III 相検証試験（101260005LT）														8～	～4	
	第 III 相長期投与試験（101260006LT）														8～		～1
	第 I 相 PK 試験（101260007LT）															5～6	

経緯図中のグレー網掛けは実施期間を、数字は開始月・終了月を示す。

図 1.5.2-1. STN1012600 点眼液　開発の経緯図

Confidential

1.5.2.1 治験相談

1.5.2.1.1 [redacted]相談（[redacted]、対面助言：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]、並びに[redacted]について、指導・助言を得た。

1.5.2.1.2 [redacted]相談（[redacted]、対面助言：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]について、指導・助言を得た。また、[redacted]、及び[redacted]について確認した。加えて、[redacted]についても確認した。

1.5.2.2 品質に関する試験

1.5.2.2.1 原薬開発

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質、ジアステレオマー、残留溶媒）、水分、定量法を設定した。

セペタプロストは白色の結晶性の粉末又は粉末で、含量は[redacted]%（液体クロマトグラフィー）である。

セペタプロストは加速試験で6ヵ月、長期保存試験で18ヵ月まで安定であった。また、湿度、温度及び光に対しても安定であった。長期保存試験が申請の時点で継続中（18ヵ月まで測定終了）であることから、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付医薬審発第0603004号）に基づき、長期保存試験結果がカバーする期間に12ヵ月を外挿し、暫定的にリテスト期間を2.5年間（30ヵ月間）とする。

1.5.2.2.2 製剤開発

申請製剤は、セペタプロストを0.002%含有する水性点眼液である。原薬が水にほとんど溶けない化合物であるため可溶剤を配合し、さらに緩衝剤、等張化剤、安定剤、防腐剤及びpH調節剤を配合した。容器、中栓及びキャップで構成された3ピース点眼容器に入れられ、室温で安定であることが確認されている。

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー）、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、セペタプロスト定量法及びベンザルコニウム塩化物定量法を設定した。

本剤は加速試験で6ヵ月、長期保存試験で18ヵ月まで安定であった。長期保存試験が申請の時点で継続中（18ヵ月まで測定終了）であることから、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付医薬審発第0603004号）に基づき、長期保存試験結果がカバーする期間に12ヵ月を外挿し、暫定的に有効期間を2.5年間（30ヵ月間）とする。

1.5.2.3 非臨床試験

1.5.2.3.1 薬理試験

セペタプロストの活性代謝物であるONO-AG-367は、ヒトFP及びヒトEP3受容体に対して強力かつ選択的なアゴニスト活性を示した。STN1012600点眼液を正常眼圧イヌ及びサルに点眼投与した結果、濃度依存的な眼圧下降作用を示し、0.0003%以上の濃度においては、FP作動薬である0.005%ラタノプロスト点眼液よりも優れた眼圧下降作用及び持続性を示した。反復投与による眼圧下降作用の減衰は認められなかった。EP3受容体拮抗薬を用い、STN1012600点眼液の眼圧下降作用に対するEP3受容体の関与を検討した結果、EP3受容体活性化は、STN1012600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。0.005%ラタノプロスト点眼液に対し、1 mmHg未満の眼圧下降作用しか示さなかった正常眼圧サルに対し、0.002% STN1012600点眼液は有意な眼圧下降作用を示した。作用機序に関する試験として、レーザー誘発高眼圧サルを用い、STN1012600点眼液投与後の房水動態を評価した。その結果、房水流量に変化は認められなかった。一方で、統計学的に有意ではなかったが、STN1012600点眼液投与により、房水流出率及びぶどう膜強膜流出量の増大が認められたことから、STN1012600点眼液は、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出促進により眼圧下降作用を示すことが示唆された。

副次的薬理試験として、合計66種の、受容体、イオンチャネルあるいはトランスポーターに対するONO-AG-367の結合親和性を検討した。その結果、ONO-AG-367は、いずれの標的に対してもほとんど親和性を示さず、オフターゲット作用を示す可能性は低いと考えられた。

安全性薬理試験については、ICH-S7ガイドラインに従ってGLPを遵守して実施した。中枢神経系への作用として中枢抑制を示す種々の所見、心血管系への作用及び呼吸系への作用が認められた。これらは他のFP作動薬の非臨床試験でも認められている作用で、セペタプロストの持つFP受容体アゴニスト活性を反映したものと考えられた。他にも、FP受容体アゴニスト活性に由来する作用として、子宮収縮及び尿量増加・尿中電解質排泄が認められた。また、EP3受容体アゴニスト活性に関連する作用として血小板凝集促進が認められた。それぞれの作用の最少影響量時の全身曝露量と本剤の臨床用法用量での全身曝露量の間に安全域を確認できた。

1.5.2.3.2 薬物動態試験

セペタプロストの眼局所及び全身の薬物動態を明らかにするため、点眼及び静脈内投与したときの血漿中濃度、眼組織及び全身組織における分布、*in vivo* 及び *in vitro* 代謝、排泄、薬物相互作用を評価した。サルに^{3}H-STN1012600点眼液を点眼したときの吸収は速やかであり、血漿中放射能濃度はC_{max}に達したのち、速やかに減少した。サルにSTN1012600点眼液を反復点眼したときの血漿中ONO-AG-367の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反復静脈内投与したときの血漿中ONO-AG-367の全身曝露量は増加する傾向を示した。また、投与初日の全身曝露量に明らかな雌雄差は認められなかったが、13及び26週における全身曝露量は雌に比べて雄で高い傾向を示した。サルに^{3}H-STN1012600点眼液を単回点眼したとき、眼組織中放射能は角膜、虹彩、眼瞼結膜に高濃度に分布し、C_{max}に達したのち減少した。セペタプロスト及びその代謝物はメラニン含有組織を含む各眼組織に蓄積しないと考えられた。サルに

^{3}H-STN1012600 点眼液を点眼したときの全身組織中放射能の $T_{1/2}$ は血漿より短かったこと、ラットに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したときの全身組織の $T_{1/2}$ は血漿と同程度であったことから、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。妊娠ラットに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したとき、胎盤及び胎児への放射能分布が認められ、セペタプロスト又はその代謝物が胎盤を通過し胎児に分布することが明らかとなった。サル点眼時に房水、胆汁、尿及び糞中にセペタプロストは認められず、血漿中においてもセペタプロストの存在割合は低かったことから、セペタプロストは生体内で速やかに ONO-AG-367 及びその代謝物に代謝されると考えられた。ヒトエステラーゼを用いた *in vitro* における検討結果から、セペタプロストは CES1 によって ONO-AG-367 に代謝されることが示唆された。また、セペタプロストは加水分解により ONO-AG-367、次いでβ酸化により ONO-AG-450 に代謝されたのち、さらに複数の代謝物へ代謝されると推測された。各動物種の肝細胞により生成する代謝物を比較した結果、いずれの種においても主代謝物として ONO-AG-367 及び 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。セペタプロスト及び ONO-AG-367 の CYP 誘導に関する試験は実施しなかったが、点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 濃度は極めて低いことから、CYP 誘導が関与する薬物相互作用が生じる懸念はないと考えられた。また、ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験において阻害作用は認められなかったことから、CYP 代謝阻害が関与する薬物相互作用が生じる懸念はないと考えられた。セペタプロストを点眼又は静脈内投与したとき、代謝物として尿及び糞中に排泄され、糞中への排泄には胆汁を介することが確認された。授乳期のラットに ^{3}H-セペタプロストを静脈内投与したとき、乳汁への放射能の移行が認められたことから、投与されたセペタプロストの一部は、セペタプロスト又はその代謝物として乳汁へ排泄されると考えられた。*In vitro* において各種ヒトトランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害を評価し考察した結果から、STN1012600 点眼液と併用される可能性のある薬剤及びその他薬剤との薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

1.5.2.3.3 毒性試験

本剤及びその有効成分であるセペタプロストの毒性試験は ICH-M3 ガイドラインに従って GLP を遵守して実施した。反復投与毒性試験としては臨床投与経路での毒性を評価する目的で、サルを用いた 4、13 及び 39 週間反復点眼試験及びラットを用いた 4 週間反復点眼試験を実施した。13 及び 39 週試験では、申請製剤と同一処方の製剤で実施した。その結果、FP 作動薬のクラスエフェクトと考えられている結膜充血、瞳孔径への影響、DUES 及び虹彩色素沈着が認められたが、申請用量である 0.002%での忍容性が確認された。また、全身毒性を評価する目的で、ラットを用いた 4、13 及び 26 週間反復静脈内投与試験及びサルを用いた 4 週間反復静脈内投与試験を実施した。その結果、既存の FP 作動薬の非臨床試験でも認められている様々な反応が認められたが、ヒト点眼時の全身曝露との間に安全域が確認され、臨床使用上の懸念にならないと考えられた。遺伝毒性評価として *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験を実施し、いずれも陰性であった。がん原性試験は実施しなかったが、本剤の全身曝露が極めて低い等の理由から発がん性懸念はないと判断した。生殖発生毒性試験では、ラット及びウサギの胚・胎児毒性試験において、黄体退行に加えて妊娠維持への影響、胎児生存率及び生存胎児数の減少等の FP 受容体刺激に関連すると考えられる反応が認められたが、ヒト点眼時の全身曝露との間に安全域が確認され、臨床

使用上の懸念は小さいと考えられた。ウサギを用いた眼刺激性試験では、臨床使用上の懸念となるような刺激性は認められなかった。モルモットを用いた皮膚感作性試験では、本剤は感作性を示さなかった。以上より、本剤及びその有効成分であるセペタプロストは、既存の FP 作動薬に類似した毒性プロファイルを示したが、新たな毒性懸念を示さず、安全に臨床使用することができると判断した。

1.5.2.4 臨床試験

1.5.2.4.1 小野薬品にて実施された臨床試験（参考資料）

アメリカで実施した第 I 相試験 (ONO-9054IOU001) は、健康成人を対象に 0.00003%、0.0001%、0.0003%、0.001%、0.002%及び 0.003% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を用量漸増単回投与し、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学作用を検討した。安全性データから、STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を 0.003%まで単回点眼投与したときの安全性及び忍容性は良好であると考えられた。また、血漿中セペタプロスト濃度は、1 被験者の 1 測定時点を除いてすべて定量下限未満 (<5.00 pg/mL) であった。血漿中 ONO-AG-367 濃度は、すべての用量において点眼後 10～15 分に C_{max} に達した後、0.48～0.83 時間の $T_{1/2}$ で消失した。ONO-AG-367 の AUC_{last} は、0.00003%～0.001%の点眼液濃度において用量に比例して増加したが、0.001%を上回る用量では用量比以上に増加した。また統計解析の結果、ONO-AG-367 の C_{max} は、検討した点眼液濃度範囲において、用量に比例して増加した。加えて、予備検討の結果、STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）は健康成人において眼圧下降作用を有する可能性が示唆された。

アメリカで実施した後期第 I 相試験 (ONO-9054IOU002) は 2 つの Part からなり、OHT 又は軽度の OAG 患者を対象に Part 1 では STN1012600 点眼液の 4 濃度 (0.0003%、0.001%、0.002%、0.003%) 又はプラセボ点眼液を 1 日 1 回、14 日間、朝点眼した時の安全性、忍容性、眼圧下降作用及び薬物動態を検討し、Part 2 では 0.003% STN1012600 点眼液を 1 日 1 回、14 日間、朝点眼又は夜点眼した時の忍容性及び有効性を比較検討した。その結果、STN1012600 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。また、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% STN1012600 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。両 Part の結果より OHT 及び/又は軽度の OAG 患者において 14 日間の STN1012600 点眼液の 1 日 1 回投与はプラセボ点眼液と比較して眼圧下降効果を有し、その効果が 24 時間以上持続することが示唆された。

アメリカで実施した第 II 相試験 (ONO-9054IOU003) は、両眼が POAG 又は OHT 患者を対象に、0.003% STN1012600 点眼液を 1 日 1 回、28 日間、夜点眼した時の眼圧下降作用を 0.005% ラタノプロスト点眼液を対照に検討した。有効性の結果から、0.003% STN1012600 点眼液は、前日の夜の投与後、日中の早い時間帯には 0.005%ラタノプロスト点眼液と同等の効果を示し、日中の遅い時間帯には 0.005%ラタノプロスト点眼液よりも高い効果を示す可能性があると考えられた。0.003% STN1012600 点眼液の投与を受けた被験者は治療に対する反応も大きい傾向があり、0.003% STN1012600 点眼液群ではベースラインからの眼圧下降率が 40%以上で、眼圧絶対値 17 mmHg 以下を達成した被験者が多かった。また、0.003% STN1012600 点眼液は、0.005%ラタ

ノプロスト点眼液と同様の安全性プロファイルを有することが認められ、本試験により新たな安全性の懸念は示されなかった。

小野薬品にて実施されたこれら3つの臨床試験 (ONO-9054IOU001、ONO-9054IOU002、ONO-9054IOU003) の結果より、STN1012600点眼液は緑内障又はOHT患者に対する新たな眼圧下降点眼薬の選択肢となる可能性があると判断されたことから、参天製薬はグローバルに眼圧下降点眼薬としての開発を開始することとした。

1.5.2.4.2 国際共同治験、及び国内における臨床試験

1.5.2.4.2.1 国際共同後期第II相試験（012601IN）

POAG又はOHT患者を対象に、0.0005%、0.001%、0.002%及び0.003% STN1012600点眼液を1回1滴、1日1回、3ヵ月間点眼した時の眼圧下降作用及び安全性について、プラセボ点眼液及び0.005%ラタノプロスト点眼液を対照として検討した。その結果、いずれの濃度においても安全性に問題は認めず、0.002%において他の濃度を上回る眼圧下降作用が認められ0.005%ラタノプロスト点眼液と同程度であったことから、0.002%が至適用量と考えられた。

1.5.2.4.2.2 第III相検証試験（101260005LT）

POAG又はOHT患者を対象に、0.002% STN1012600点眼液を1回1滴、1日1回、3ヵ月間投与した時の眼圧下降作用について、0.005%ラタノプロスト点眼液に対する非劣性を検証し、また安全性を検討した。その結果、0.002% STN1012600点眼液は0.005%ラタノプロスト点眼液に劣らない眼圧下降作用を有することが示された。また、0.002% STN1012600点眼液は0.005%ラタノプロスト点眼液に比べ、有害事象及び副作用の発現頻度は高かったものの、安全性に懸念はないと考えられた。

1.5.2.4.2.3 長期投与試験（101260006LT）

OAG又はOHT患者を対象に、0.002% STN1012600点眼液を1回1滴、1日1回、52週間投与した時の安全性及び眼圧下降作用を検討した。また0.5%チモロール点眼液（1回1滴、1日2回、52週間点眼）を併用した場合の安全性及び眼圧下降作用を検討した。その結果、0.002% STN1012600点眼液は、正常眼圧緑内障を含むOAG又はOHT患者において、単剤療法及び0.5%チモロール点眼液との併用療法のいずれにおいても、52週間にわたり安定した眼圧下降作用を有することが示された。また、0.5%チモロール点眼液との併用療法においては、相加的に眼圧下降作用を示すことが確認された。投与後52週までの安全性については、大きな懸念はないと考えられた。

また、投与後52週翌日において、投与後52週と比較して眼圧下降作用は減弱したものの、ベースラインよりも統計学的に有意な眼圧下降作用を示した。

1.5.2.4.2.4 薬物動態試験（101260007LT）

日本人の健康成人男性において、0.002% STN1012600点眼液を反復点眼（1回1滴、1日1回、両眼点眼、7日間）したときの血漿中薬物動態を評価した結果、活性代謝物であるONO-AG-367は点眼後速やかに消失し、反復点眼による蓄積はないことが確認された。

1.5.2.4.3 探索的臨床試験（参考資料）

ヨーロッパで実施した第II相試験 (012603SA) は、POAG又はOHT患者を対象に、0.002% STN1012600点眼液（防腐剤不含製剤）又は0.005%ラタノプロスト点眼液を1日1回、夜に3ヵ月間投与し、夜間眼圧も含めた24時間眼圧下降特性を比較検討した。その結果、0.002% STN1012600点眼液（防腐剤不含製剤）は、0.005%ラタノプロスト点眼液と比較して数値的に高い眼圧下降作用を示した。特に平均夜間眼圧は投与後3ヵ月まで0.002% STN1012600点眼液（防腐剤不含製剤）は0.005%ラタノプロスト点眼液に比べ数値的に強い眼圧下降を示した。また、投与後3ヵ月翌日においても、投与後3ヵ月の結果と比較すると上昇したが、平均眼圧及び平均日中眼圧はベースライン値を下回っていた。安全性の懸念を示す所見は認められなかった。

アメリカで実施した後期第II相試験 (012604IN) は、POAG又はOHT患者を対象に、0.002% STN1012600点眼液を1日1回 (20:00) 、3ヵ月投与した時の眼圧下降作用について0.5%チモロール点眼液〔1日2回（8:00、20:00）〕に対する非劣性を検討し、非劣性が認められた場合には優越性を検討することとした。その結果、0.002% STN1012600点眼液（1日1回点眼）は、0.5%チモロール点眼液（1日2回点眼）と比較して、安全性、忍容性が高く、眼圧下降効果において非劣性であることが示された。

1.5.3 本剤の特徴のまとめ

1.5.3.1 非臨床試験からの特徴及び有用性

1.5.3.1.1 新規作用機序による眼圧下降作用を有する

セペタプロストの活性代謝物であるONO-AG-367は、強力なFP及びEP3受容体アゴニスト活性を示すことから、既存のFP作動薬とは異なる薬理プロファイルを有する。房水動態試験の結果より、STN1012600点眼液は、既存のFP作動薬と同様にぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進に加え、線維柱帯流出路からも房水流出を促進することで眼圧下降作用を示すと考えられた。第一選択薬として用いられるFP作動薬とは異なる房水動態への作用を有する、新規作用機序の薬剤と考えられる。

1.5.3.1.2 0.005%ラタノプロスト点眼液よりも優れた眼圧下降プロファイルを示す

STN1012600点眼液は、正常眼圧イヌ及びサルにおいて、0.0003%以上の濃度で0.005%ラタノプロスト点眼液よりも優れた作用強度及び持続性を示した。EP3受容体拮抗薬を用いた検討から、EP3受容体は眼圧下降作用の持続性に寄与することが示唆されている。FP受容体アゴニスト活性に加え、強力なEP3受容体アゴニスト活性を有することにより、第一選択薬であるFP作動薬よりも優れた眼圧下降プロファイルを発揮すると考えられる。

1.5.3.1.3 0.005%ラタノプロスト点眼液低反応性正常眼圧サルに対し眼圧下降作用を示す

0.005%ラタノプロスト点眼液に対し、1 mmHg 未満の眼圧下降作用しか示さなかった正常眼圧サルに対し、0.002% STN1012600 点眼液は有意な眼圧下降作用を示した。第一選択薬である FP 作動薬に抵抗性を示す場合にも、眼圧下降作用を発揮することが期待できる。

1.5.3.1.4 非臨床試験成績から想定される有用性

緑内障診療ガイドライン（第 5 版）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、第一選択薬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、薬剤の切り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[8]。臨床現場では、緑内障治療薬の第一選択薬として FP 作動薬、EP2 作動薬、β 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く、更なる眼圧下降作用を得るために作用機序の異なる薬剤の追加併用や配合剤が使用されており、更に強力な眼圧下降剤や、新たな作用機序の眼圧下降剤が必要とされている。

セペタプロストは、FP 作動薬である 0.005%ラタノプロスト点眼液よりも優れた眼圧下降プロファイルを有することから、緑内障治療における新たな第一選択薬となることが期待できる。加えて、新規作用機序を有し、かつ、0.005%ラタノプロスト点眼液低反応性個体への眼圧下降作用を有することから、薬剤の切り替え時においても有力な選択肢となりうる。また、第一選択薬の一つである β 遮断薬の 0.5%チモロール点眼液に対し相加作用を示すことから、他の緑内障治療薬との併用も可能である。これらのことから、本剤は、単剤治療のみならず他の緑内障治療薬との併用治療における新たな緑内障治療の選択肢になりうると考えられる。

1.5.3.2 臨床試験成績からの特徴及び有用性

本剤のベネフィットを以下に示す。

1.5.3.2.1 新規作用機序による眼圧下降作用を有する

緑内障診療ガイドライン（第 5 版）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、第一選択薬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、薬剤の切り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[8]。臨床現場では、緑内障治療薬の第一選択薬として FP 作動薬、EP2 作動薬及び β 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く、さらなる眼圧下降作用を得るために作用機序の異なる薬剤の追加併用や配合剤が使用されており、さらに強力な眼圧下降剤や、新たな作用機序の眼圧下降剤が必要とされている。

0.005%ラタノプロスト点眼液を対照とした POAG 又は OHT 患者での比較試験 (101260005LT) において、0.005%ラタノプロスト点眼液に対する 0.002% STN1012600 点眼液の 1 日 1 回点眼における眼圧下降作用の非劣性が検証された。セペタプロストの活性代謝物である ONO-AG-367 は、強力な FP 及び EP3 受容体アゴニスト活性を示し、FP 作動薬である 0.005%ラタノプロスト

点眼液に劣らない眼圧下降作用を有することから、本剤は緑内障治療における新たな第一選択薬となることが期待できる。

1.5.3.2.2 第一選択薬として使用されている0.005%ラタノプロスト点眼液に、1日1回点眼で劣らない長期的に安定した質の高い眼圧下降作用を有する

0.005%ラタノプロスト点眼液を対照としたPOAG又はOHT患者での比較試験 (101260005LT) において、0.005%ラタノプロスト点眼液に対する0.002% STN1012600点眼液1日1回点眼における眼圧下降作用の非劣性が検証された。また、長期投与試験 (101260006LT) において、0.002% STN1012600点眼液は正常眼圧緑内障含むOAG及びOHTの患者において長期に渡り1日1回点眼で良好な眼圧コントロールが可能であった。

0.005%ラタノプロスト点眼液は緑内障及びOHT患者に対して第一選択薬として使用されているFP作動薬であることから、0.002% STN1012600点眼液は第一選択薬として緑内障及びOHT患者に対する新たな治療の選択肢を提供できると考えられる。

また、0.005%ラタノプロスト点眼液を対照としたPOAG又はOHT患者での探索的臨床試験 (012603SA) において、0.002% STN1012600点眼液は0.005%ラタノプロスト点眼液と比較し、夜間平均眼圧及び夜間眼圧を含めた24時間平均眼圧において数値的に強い眼圧下降作用を示した。また、点眼後24時間を超える時点でも点眼後24時間までに比べ減弱するものの、ベースラインと比較して統計学的に有意な眼圧下降を示しており、この点については長期投与試験 (101260006LT) でも再現されたことに加え、非臨床データで得られた知見とも合致している。

加えて、既存の眼圧下降薬はその作用機序により、夜間の眼圧下降作用は日中と比較し異なることが報告されており、FP作動薬であるラタノプロストは緑内障及びOHT患者の夜間眼圧も下降させる薬剤である[22]。0.002% STN1012600点眼液が0.005%ラタノプロスト点眼液よりも強力な夜間眼圧下降作用を示したことは、眼圧下降の質という観点でより良好な24時間眼圧コントロールを提供できると考えられた。

1.5.3.2.3 他の緑内障治療薬との併用において相加的かつ長期的に安定した眼圧下降作用を有する

長期投与試験 (101260006LT) において、0.002% STN1012600点眼液と0.5%チモロール点眼液の併用は本剤単剤治療と比較して相加的な眼圧下降作用を示し、長期に渡り良好な眼圧コントロールが可能であった。0.5%チモロール点眼液は房水産生抑制による眼圧下降作用機序を有する緑内障治療薬であり、同様の眼圧下降作用機序を有するβ遮断薬、CAI、及びα_2作動薬との併用においても0.002% STN1012600点眼液は相加的かつ長期的に安定した眼圧下降作用が期待できると考えられる。

1.5.3.2.4 第一選択薬であるβ遮断薬に特徴的な副作用の懸念がなく、FP作動薬と比較し優れた忍容性を示す

β遮断薬の特徴的な副作用として喘息発作の誘発、増悪等の呼吸器系、あるいは徐脈、心不全増悪等の循環器系の全身性の副作用が問題とされるが、0.002% STN1012600点眼液を評価した臨床試験においてこれらの副作用は認められなかった。また、本剤とβ遮断薬の併用においてもβ遮断薬に特徴的な副作用を増強しなかった。これらのことから、0.002% STN1012600点眼液はβ遮断薬に特徴的な副作用の懸念のない新たな治療の選択肢を提供できる。

また、0.002% STN1012600点眼液の長期投与において、FP作動薬と比較しても、DUESの発現は認められず、他の副作用も同程度の忍容性であったことから、EP3受容体刺激によるベネフィットは受けつつも副作用を増強することなく、新たな治療の選択肢を提供できる。

1.5.3.3 本剤の使用に際して想定されるリスク

本剤の使用に際して想定されるリスクを以下に示す。

1.5.3.3.1 結膜充血

結膜充血はSTN1012600点眼液で最も多く認められた有害事象である。結膜充血の発現頻度は、併合解析の0.002% STN1012600点眼液群で30.6%（56/183例）、長期投与試験(101260006LT)の0.002% STN1012600点眼液単剤群（グループ1＋グループ2）で29.7%（27/91例）に認められた。重症度はほとんどが軽度であり、本事象により投与中止に至った症例は、国際共同後期第Ⅱ相試験 (012601IN) で1例、第Ⅲ相検証試験 (101260005LT) で1例であった。

結膜充血は発現頻度の高い事象であるものの、0.002% STN1012600点眼液を使用する上で問題となる可能性は低いと考える。

1.5.3.3.2 FP作動薬で特徴的な眼局所副作用

FP作動薬点眼中の患者では、特徴的な眼局所副作用が高頻度で認められることが知られている[8]。セペタプロストはEP3受容体アゴニスト活性に加え、FP受容体アゴニスト活性も有するため、その使用によりFP作動薬で特徴的な眼局所副作用が発生することが想定されていた。長期投与試験 (101260006LT) において、単剤療法を行った全症例におけるFP作動薬で特徴的な眼局所副作用の発現頻度は、長期投与試験 (101260006LT) 全体で「睫毛の成長 (Growth of eyelashes)」32.8%（43/131例）、「睫毛変化 (Eyelash changes)」13.7%（18/131例）、「睫毛剛毛化 (Eyelash thickening)」9.9%（13/131例）、「眼瞼色素沈着 (Blepharal pigmentation)」8.4%（11/131例）、「睫毛色素過剰 (Eyelash hyperpigmentation)」4.6%（6/131例）、「虹彩色素過剰 (Iris hyperpigmentation)」0.8%（1/131例）、「長睫毛症 (Trichomegaly)」0.8%（1/131例）に認められた。重症度はいずれも軽度であり本事象により投与中止に至った症例はなかった。一方、FP作動薬で多数の報告例があるDUESについては、いずれの臨床試験においても認められていない。

上記の通り、FP 作動薬で特徴的な眼局所副作用は一定の発現頻度で認められたが、その重症度は軽度であったこと、また FP 作動薬で報告のある DUES が認められなかったことから、0.002% STN1012600 点眼液を使用する上で問題となる可能性は低いと考える。

1.5.3.4 臨床的意義

0.002% STN1012600 点眼液は、1 日 1 回点眼で、第一選択薬である FP 作動薬のラタノプロストに劣らない眼圧下降効果を示し、長期（52 週）にわたって眼圧のコントロールが可能であった。また、0.002% STN1012600 点眼液は、0.005%ラタノプロスト点眼液に対して 24 時間眼圧コントロール、特に夜間眼圧に対して優れた眼圧下降作用を示した。安全性の面においては FP 作動薬の課題である睫毛の変化や結膜充血を認めるものの、重症度は軽度であり治療継続の上で問題となる可能性は低いと考えられた。一方、FP 作動薬の課題の一つである DUES の発現を認めなかった。また、β 遮断薬の課題である呼吸器系（喘息発作の誘発・増悪）や心循環系（心不全、洞性徐脈などの増悪）など全身性の副作用は 0.002% STN1012600 点眼液の評価した臨床試験において認められなかった。既存の眼圧下降治療において、1 日 1 回点眼で FP 作動薬に効果が劣らず、夜間眼圧に対する強い効果や持続性が期待され、さらに治療継続の妨げとなる有害事象を特に認めず DUES の発現もない 0.002% STN1012600 点眼液は、患者のアドヒアランスや、より安定した眼圧コントロールを考慮しながら治療方針を検討するとき、FP 作動薬と並ぶ治療薬の選択肢として、臨床上の意義があると考える。STN1012600 点眼液と β 遮断薬との併用においては、相加的で長期にわたって安定した眼圧下降作用が認められ、単剤療法と同程度に有害事象の発現は認めたものの、いずれも軽度であり治験継続に影響はなかったことから、治療強化においても価値のある選択肢と考えられる。

1.5.3.5 まとめ

以上のことから、0.002% STN1012600 点眼液は臨床的意義があり、また、認められたベネフィットと比較して許容できないリスクは認められていないと考えており、効能・効果を「緑内障、高眼圧症」、用法・用量を「1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する」として 0.002% STN1012600 点眼液の製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.4 参考文献

(1) Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014;121:2081-90.

(2) Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, Ogura Y, et al. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Jpn J Ophthalmol. 2019;63:26-33.

(3) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi study. Ophthalmology. 2004;111:1641-8.

(4) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmology. 2005;112:1661-9.

(5) The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.

(6) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular hypertension treatment study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120(6):701-13.

(7) Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, et al.; the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol. 2003;121(1):48-56.

(8) 緑内障診療ガイドライン（第 5 版）．日本眼科学会雑誌. 2022;126:85-177.

(9) Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. Clinical Ophthalmology. 2014;8:1967-85.

(10) Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, Naruse S, Nakajima N, Kinoshita S. Latanoprost nonresponders with open-angle glaucoma in the Japanese population. Jpn J Ophthalmol. 2006;50:153-7.

(11) 中元兼二. 緑内障に対する眼圧下降治療の現状と限界. 日医大医会誌. 2023;19(2):156-63.

(12) Ota T, Aihara M, Saeki T, Narumiya S and Araie M. The effects of prostaglandin analogues on prostanoid EP1, EP2, and EP3 receptor-deficient mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(8):3395-9.

(13) Ota T, Aihara M, Saeki T, Narumiya S and Araie M. The IOP-lowering effects and mechanism of action of tafluprost in prostanoid receptor-deficient mice. Br J Ophthalmol. 2007;91(5):673-6.

(14) Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Nürsing RM. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:1475-87.

(15) Yamane S, Karakawa T, Nakayama S, Nagai K, Moriyuki K, Neki S, et al. IOP-lowering effect of ONO-9054, a novel dual agonist of prostanoid EP3 and FP receptors, in monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:2547-52.

(16) Suto F, Rowe-Rendleman CL, Ouchi T, Jamil A, Wood A, Ward CL. A novel dual agonist of EP3 and FP receptors for OAG and OHT: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ONO-9054 in healthy volunteers. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:7963-70.

(17) Harris A, Ward CL, Rowe-Rendleman CL, Ouchi T, Wood A, Fujii A, et al. Ocular hypotensive effect of ONO-9054, an EP3/FP receptor agonist: results of a randomized, placebo-controlled, dose escalation study. J Glaucoma. 2016;25:e826-33.

(18) Berlin MS, Rowe-Rendleman C, Ahmed I, Ross DT, Fujii A, Ouchi T, et al. EP3/FP dual receptor agonist ONO-9054 administered morning or evening to patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: results of a randomised crossover study. Br J Ophthalmol. 2016;100:843-7.

(19) Miller Ellis E, Berlin MS, Ward CL, Sharpe JA, Jamil A, Harris A. Ocular hypotensive effect of the novel EP3/FP agonist ONO-9054 versus Xalatan: results of a 28-day, double-masked, randomised study. Br J Ophthalmol. 2017;101:796-800.

(20) Wirta DL, Kuwayama Y, Lu F, Shao H, Odani-Kawabata N. Phase 2b, Randomized, 3-Month, Dose-Finding Study of Sepetaprost in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The ANGEL Study. J Ocul Pharmacol Ther. 2022;38(3):240-51.

(21) 社内試験報告書：012603SA Clinical Study Report「An Exploratory Study to Assess the 24-hour Intraocular Pressure (IOP) Lowering Characteristics, Duration of Action and Safety of DE-126 Ophthalmic Solution 0.002% versus Latanoprost Ophthalmic Solution 0.005% in Subjects with Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension」

(22) Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A. Effect of Timolol, Latanoprost, and Dorzolamide on Circadian IOP in Glaucoma or Ocular Hypertension. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41:2566-73.

1.6　外国の使用状況

セペタプロストを有効成分とする点眼液は、現在、いずれの国においても承認を取得していない。

Confidential

1.7　同種同効品一覧表

STN1012600 点眼液の効能又は効果は「緑内障、高眼圧症」であるが、本剤は既存の FP 受容体作動薬や EP2 受容体作動薬とは異なり、FP/EP3 受容体作動薬である。EP3 受容体作動活性を付加することで、既存の FP 受容体作動薬とは異なり、非臨床薬理試験においてぶどう膜強膜流出路からの房水流出の促進、さらに線維柱帯経路からの流出も促進する傾向が示唆されており、これらの作用で眼圧を下降させると考えている。

本剤と同じ薬理作用を有する眼圧下降剤は上市されていないが、同じ緑内障・高眼圧症の治療を目的とし、1 日 1 回の点眼で強い眼圧下降を示す抗緑内障点眼液として、ラタノプロスト点眼液（販売名：キサラタン点眼液 0.005%）、トラボプロスト点眼液（販売名：トラバタンズ点眼液 0.004%）、タフルプロスト点眼液（販売名：タプロス点眼液 0.0015%）及びビマトプロスト点眼液（販売名：ルミガン点眼液 0.03%）、オミデネパグ　イソプロピル点眼液（販売名：エイベリス点眼液 0.002%）が販売されている。

本剤及びそれらの品目の一覧を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1. 同種同効品との比較表

販売名	セタネオ点眼液 0.002%（申請品目）	キサラタン点眼液 0.005%	トラバタンズ点眼液 0.004%	タプロス点眼液 0.0015%	ルミガン点眼液 0.03%	エイベリス点眼液 0.002%
一般名	セペタプロスト	ラタノプロスト	トラボプロスト	タフルプロスト	ビマトプロスト	オミデネパグ　イソプロピル
会社名（製造販売元）	参天製薬株式会社	ヴィアトリス製薬株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	参天製薬株式会社	千寿製薬株式会社	参天製薬株式会社
効能又は効果	緑内障、高眼圧症	緑内障、高眼圧症	緑内障、高眼圧症	緑内障、高眼圧症	緑内障、高眼圧症	緑内障、高眼圧症
薬理作用	FP/EP3 受容体作動薬	FP 受容体作動薬	FP 受容体作動薬	FP 受容体作動薬	プロスタマイド受容体作動薬	EP2 受容体作動薬
添付文書改訂日	—	2021 年 9 月（第 2 版）	2021 年 7 月（第 1 版）	2021 年 12 月（第 1 版）	2023 年 2 月（第 1 版）	2022 年 5 月（第 4 版）

Confidential

1.8 添付文書（案）

日本標準商品分類番号
871319

20●●年●月作成（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	
販売開始	—

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

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	セタネオ点眼液 0.002%
有効成分	1mL 中 セペタプロスト 20μg
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

3.2 製剤の性状

販売名	セタネオ点眼液 0.002%
pH	6.2～6.8
浸透圧比	0.9～1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

4. 効能・効果

緑内障、高眼圧症

6. 用法・用量

1回1滴、1日1回点眼する。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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 μg/kg/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 μg/kg/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 μg/kg/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 μg/kg/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。

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。

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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 虹彩色素沈着（0.3%）[8.1 参照]

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

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。

Confidential

- 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用している場合には、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用すること。
- 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

本剤を健康成人(8 例)の両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回 7 日間反復点眼したとき、セペタプロストの血漿中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。活性代謝物である ONO-AG-367 の薬物動態パラメータは下表のとおりであった [1]。

表　本剤点眼時の血漿中 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)
1 日目	16.0 ± 4.58	0.17 (0.17, 0.33)	0.51 ± 0.12	11.9 ± 3.29
7 日目	11.5 ± 3.38	0.17 (0.08, 0.33)	0.40 ± 0.17	6.91 ± 2.17

平均値±標準偏差、a) 中央値 (最小値, 最大値)

16.3 分布

16.3.1 組織移行性

0.008% ^{3}H-セペタプロスト点眼液をサルの両眼に単回点眼したとき、眼組織中 ^{3}H 濃度は角膜、虹彩、眼瞼結膜で高く、房水では点眼後 2 時間、その他の眼組織では点眼後 0.5 時間に C_{max} に達した後、減少した [2]。

16.3.2 蛋白結合及び血球移行

ONO-AG-367 のヒト血清蛋白結合率は 83.9%～85.4%であり、ヒト血球移行率は 0%～0.4%であった(*in vitro*) [3]。

16.4 代謝

セペタプロストは生体内のエステラーゼにより活性代謝物の ONO-AG-367 に代謝される。次いで β 酸化により ONO-AG-450 に代謝されたのち、さらに水酸化、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 [4]。

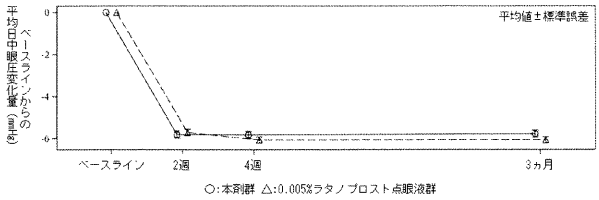
17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.005%ラタノプロスト点眼液を対照とした無作為化評価者遮蔽並行群間比較試験において、本剤又は 0.005%ラタノプロスト点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 3 ヵ月間点眼した。有効性の主要評価項目である投与 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)の変化量は下表のとおりであり、本剤群と対照薬群の群間差の 95%信頼区間の上限値(0.769 mmHg)が非劣性マージン 1.5mmHg を下回ったことから、本剤群の対照薬群に対する非劣性が検証された。また、ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移は下図のとおりであった。

副作用は、本剤群 162 例中 59 例(36.4%)に認められ、主な副作用は結膜充血 29.6%(48/162 例)であった [5]。



○:本剤群 △:0.005%ラタノプロスト点眼液群

表　眼圧値の比較(mmHg)

	本剤 (N=162)	対照薬 (N=163)
ベースラインの平均日中眼圧 (平均値±標準偏差)	23.32±1.473	23.12±1.224
投与後 4 週のベースラインからの平均日中眼圧変化量 (平均値±標準偏差)	−5.82±2.203	−6.07±1.902
投与後 4 週の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[注)] (最小二乗平均値±標準誤差)	−5.77±0.160	−6.10 ±0.159
投与後 4 週の群間差(本剤－対照薬)[注)] [95%信頼区間]	0.32 [−0.120, 0.769]	

注)投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの平均日中眼圧を共変量とした Mixed-effects Model for Repeated Measures (MMRM)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 プロスタノイド受容体に対する親和性

活性代謝物である ONO-AG-367 は、ヒト FP 及びヒト EP3 受容体に対して結合(FP 受容体に対する Ki 値は 0.727 nmol/L、EP3 受容体に対する Ki 値は 25.0 nmol/L)し、アゴニスト活性(FP 受容体に対する EC_{50} 値は 22.3 nmol/L、EP3 受容体に対する EC_{50} 値は 28.6 nmol/L)を示した(*in vitro*) [6]。

18.1.2 房水動態

レーザー誘発高眼圧サルを用いて、0.002%セペタプロスト点眼液を 1 日 1 回 7 日間反復点眼した時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ところ、房水産生量に変化は認められず、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を増大させた [7]。

18.2 眼圧下降作用

正常眼圧イヌ及び正常眼圧サルにセペタプロスト点眼液を単回投与したとき、0.0001%以上の濃度において、濃度依存的な、有意な眼圧下降作用が認められた。正常眼圧サルにセペタプロスト点眼液を 1 日 1 回 14 日間反復点眼したとき、0.0001%以上の濃度において、濃度依存的な、有意な眼圧下降作用が認められ、投与期間を通じて眼圧下降作用が持続した [7]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:セペタプロスト(Sepetaprost)

化学名:Propan-2-yl 4-{(3*S*,5a*R*,6*R*,7*R*,8a*S*)-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

分子式:$C_{26}H_{36}F_2O_6$

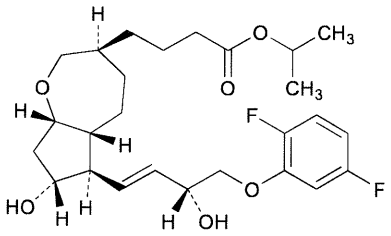
分子量:482.56

性　状:本品は白色の結晶性の粉末又は粉末である。

本品はメタノールに極めて溶けやすく、1-メチル-2-ピロリジノン又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

Confidential

構造式:



22. 包装

プラスチック点眼容器:2.5mL×10 本

23. 主要文献

1) 社内資料:第 I 相 PK 試験(101260007LT)(XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.2.1)〔XXXXX〕
2) 社内資料:サル眼組織及び全身組織分布(XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.4.1)〔XXXXX〕
3) 社内資料:ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験(XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1)〔XXXXX〕
4) 社内資料:推定代謝経路(XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.5.3)〔XXXXX〕
5) 社内資料:第 III 相検証試験(101260005LT)(XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.5)〔XXXXX〕
6) 社内資料:受容体親和性及び選択性に関する試験(XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1)〔XXXXX〕
7) 社内資料:眼圧下降作用に関する試験(XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2)〔XXXXX〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

参天製薬株式会社 製品情報センター
〒530-8552(個別郵便番号) 大阪市北区大深町 4-20
TEL 0120-921-839 06-7664-8624
受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町 4-20

Confidential

1.8.2　効能・効果及びその設定根拠

緑内障、高眼圧症

【設定根拠】

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であると定義されている[(1)]。緑内障は隅角所見、眼圧上昇を来しうる疾患及び要因により分類することができ、眼圧上昇の原因を他の疾患に求めることのできない原発緑内障（原発開放隅角緑内障と原発閉塞隅角緑内障に大別される）、他の眼疾患や全身疾患あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角発育異常や他の疾患・要因により小児期に眼圧上昇を来す小児緑内障の3病型に分類される。原発開放隅角緑内障のうち、緑内障性視神経症の発生進行過程において、眼圧が常に統計学的に決定された正常値に留まるサブタイプは正常眼圧緑内障と分類されている。一方、高眼圧症は眼圧が統計学的に定められた正常上限を超えていながら、視神経、視野に異常のない例とされている。緑内障により視野障害が進行すると、日常生活に支障が生ずるのみでなく、最終的には失明に至る。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[(2)(3)(4)]、眼圧下降剤による治療が主体となっている。緑内障診療ガイドライン（第5版）[(1)]において眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、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。

STN1012600点眼液は小野薬品工業株式会社で創製されたONO-AG-367のプロドラッグであるセペタプロストを有効成分とするFP/EP3受容体作動薬で、眼圧下降剤としては新しい作用機序であり[(5)(6)]、房水流出を促進することで眼圧下降作用を示すと考えられる。

推奨される用法を1回1滴、1日1回、用量を0.002%と設定したSTN1012600点眼液の眼圧下降作用（有効性）を検討するため、第III相検証試験（101260005LT試験）及び第III相長期投与試験（101260006LT試験）を実施した。101260005LT試験では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とし、眼圧下降を主体とする緑内障・高眼圧症治療薬の第一選択薬として広く用いられている0.005%ラタノプロスト点眼液に対する非劣性を検証した。1～35日間のWashout後、2群（0.002% STN1012600点眼液、0.005%ラタノプロスト点眼液）に無作為に割付け、評価者遮蔽下で、1回1滴、1日1回、3ヵ月点眼した。その結果、主要評価項目とした投与後4週における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 [LS Mean (SE)] は、STN1012600群で-5.77 (0.160) mmHg、ラタノプロスト群で-6.10 (0.159) mmHgであった。MMRM (Mixed-effects Model for Repeated Measures) 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差及びその95%信頼区間は0.32 mmHg及び-0.120～0.769 mmHgであり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン1.5 mmHgを超えなかった。また、投与後2週及び投与後3ヵ月においてもMMRM解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差の95%信頼区間は、投与後2週で-0.505～0.404 mmHg、投与後3ヵ月で-0.139～0.772 mmHgであり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン1.5 mmHgを超えなかった。さらに、重要な副次評価項目とした投与後2週、4週及び3ヵ月における各測定時点（9:00、13:00及び17:00）のベースライ

ンからの平均眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) は、STN1012600 群で-5.95～-5.62 mmHg、ラタノプロスト群で-6.21～-5.58 mmHg で推移し、MMRM 解析における平均眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差の 95%信頼区間の上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.0 mmHg を超えた測定時点はなかった。年齢、性別、診断名等のいずれの部分集団においても良好な眼圧下降作用を示した。このことより、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における、0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間点眼）の 0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間点眼）に対する眼圧下降作用の非劣性が検証された。

101260006LT 試験では開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に長期投与（52 週間）及び 0.5%チモロール点眼液との併用時の眼圧下降作用を検討した。1～35 日間の Washout 後、有効性評価眼の Visit 2 (Baseline) の日中眼圧によって、コホート 1 又はコホート 2 に分けた後、コホート 2 に該当する被験者に対し、グループ 2 又はグループ 3 に 1：1 の割合で無作為に割付けた。グループ 1（コホート 1）及びグループ 2 は 0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、21:00（±60 分）、両眼に点眼し、グループ 3 は 0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、21:00（±60 分）両眼、0.5%チモロール点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、〔9:00（±60 分）、21:00（±60 分）〕両眼に点眼した。その結果、ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率は、いずれのグループにおいても、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下降 (P<0.0001) を示した。投与後 52 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は、グループ 1 で-4.40 ± 1.556 mmHg (P < 0.0001) 、グループ 2 で-6.38 ± 1.998 mmHg (P < 0.0001) 、グループ 3 で-7.51 ± 1.795 mmHg (P < 0.0001) であり、ベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準偏差）は、グループ 1 で-23.25 ± 8.054 % (P < 0.0001) 、グループ 2 で-27.31 ± 7.916 % (P < 0.0001) 、グループ 3 で-31.12 ± 6.375 % (P < 0.0001) であった。このことから、0.002% STN1012600 点眼液は単剤療法及び 0.5%チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回点眼）との併用療法のいずれにおいても 52 週間にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。さらに、0.002% STN1012600 点眼液と 0.5%チモロール点眼液を併用したグループ 3 では、組入れ基準（ベースラインにおける平均日中眼圧：22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）が同一で 0.002% STN1012600 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、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相加的な眼圧下降作用が認められた。MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の 投与群間差は 0.75～1.62 mmHg であった。このことより、0.5%チモロール点眼液との併用療法により、0.002% STN1012600 点眼液単剤療法と比較して相加的な眼圧下降作用が得られることが確認された。

以上の臨床結果より、本剤の申請効能・効果を「緑内障、高眼圧症」と設定した。

1.8.3　用法・用量及びその設定根拠

1回1滴、1日1回点眼する。

【設定根拠】

用法について、アメリカで実施したONO-9054IOU002試験Part 1の結果、STN1012600点眼液（1回1滴、1日1回点眼）の投与後14日におけるベースラインからの12時間にわたる4時点（08:00、12:00、16:00及び19:00）の平均日中眼圧変化量は-4.46 mmHg (0.0003%) 、-7.82 mmHg (0.001%) 、-5.46 mmHg (0.002%) 及び-7.67 mmHg (0.003%) で、8時間にわたる4時点（08:00、10:00、12:00及び16:00）の平均日中眼圧変化量は-4.61 mmHg (0.0003%) 、-7.68 mmHg (0.001%) 、-5.89 mmHg (0.002%) 及び-7.60 mmHg (0.003%) であり、すべての濃度において眼圧下降作用が確認されたため、1回1滴、1日1回点眼で開発を進めた。

用量反応性が検討されたONO-9054IOU002試験Part 1の結果、投与後14日におけるベースラインからの12時間及び8時間にわたる4時点の平均日中眼圧変化量は0.0003%で-4.46 mmHg及び-4.61mmHgと最も小さく、0.001%、0.002%及び0.003%では-5.46～-7.82 mmHgであった。このことから、眼圧下降作用が強かった0.001%、0.002%及び0.003%の3濃度について、0.001%未満における至適用量の可能性並びにより適切に用量反応性を確認するため、0.0003%と0.001%の間の0.0005%も加え012601IN試験を実施した。012601IN試験の結果、STN1012600点眼液の4濃度すべてについて、投与開始後最初の来院時である投与後1週から眼圧下降作用が認められた。STN1012600点眼液の各濃度の眼圧下降作用は、投与後6週までを通じてプラセボより統計的に有意に優れていた（プラセボを含む最終来院時（投与後6週）p値は：$P < 0.0001$）。また、STN1012600点眼液の眼圧下降作用は、投与後3ヵ月までを通じて、おおむね安定していた。STN1012600点眼液の4濃度の平均眼圧は数値的に0.002% STN1012600点眼液が最も良好であり、投与後3ヵ月の平均日中眼圧、ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率は、0.002% STN1012600点眼液でそれぞれ17.2 mmHg、-6.9 mmHg及び-28.4%であった。また、0.005%ラタノプロスト点眼液でそれぞれ17.5 mmHg、-6.7 mmHg及び-27.5%であり、0.002% STN1012600点眼液の平均眼圧は0.005%ラタノプロスト点眼液の平均眼圧と同様であった。この所見は、投与後3ヵ月の他のすべての眼圧ベースの評価項目でも同様であった。さらに、STN1012600点眼液の3つの低濃度（0.0005%、0.001%、0.002%）では、用量依存的な眼圧下降作用が認められたが、0.003% STN1012600点眼液は、眼圧下降に関して0.002% STN1012600点眼液を上回ることはなかった。投与後6週までは0.003% STN1012600点眼液の眼圧下降作用は0.002% STN1012600点眼液と同程度の傾向があったが、数値的には0.002% STN1012600点眼液よりも少なく、投与後3ヵ月における0.003% STN1012600点眼液の眼圧下降作用は、数値的には低濃度（0.0005%及び0.001% STN1012600点眼液）と同程度であった。いずれの濃度においても安全性に問題は認めず、0.002% STN1012600点眼液において他の濃度を上回る眼圧下降作用が認められ0.005%ラタノプロスト点眼液と同程度であったことから、0.002%が至適用量と考えられた。

以上より、STN1012600点眼液の用法を1回1滴、1日1回、用量を0.002%と設定し、0.005%ラタノプロスト点眼液に対する0.002% STN1012600点眼液の非劣性を検証する第III相検証試験

（101260005LT 試験）を実施した。101260005LT 試験は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～35 日間の Washout 後、2 群（0.002% STN1012600 点眼液、0.005%ラタノプロスト点眼液）に無作為に割付け、評価者遮蔽下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月点眼した。0.002% STN1012600 点眼液の投与後 4 週の眼圧下降作用について 0.005%ラタノプロスト点眼液に対する非劣性を検証した結果、投与後 4 週における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 [LS Mean (SE)] は、STN1012600 群で-5.77 (0.160) mmHg、ラタノプロスト群で-6.10 (0.159) mmHg であった。MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差及びその 95%信頼区間は 0.32 mmHg 及び-0.120～0.769 mmHg であり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を超えなかった。また、投与後 2 週及び投与後 3 ヵ月においても MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差の 95%信頼区間は、投与後 2 週で-0.505～0.404 mmHg、投与後 3 ヵ月で-0.139～0.772 mmHg であり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を超えなかった。これらのことより、0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間点眼）の 0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間点眼）に対する眼圧下降作用の非劣性が検証された。

以上のことから、STN1012600 点眼液の用量は「0.002%」、用法は「1 回 1 滴、1 日 1 回」と設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
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	2.1 過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。
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。	8.1 11.1 で虹彩色素沈着を重大な副作用としたため設定した。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、「投与中止後も消失しないことが報告されている」旨を記載し、また患者への注意喚起と早期発見を目的として、「患者を定期的に診察し、十分観察すること」、「これらの症状について患者に十分説明すること」を記載した。また、眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化についても、治験中に高頻度に認められ、投与の継続によって徐々に進行することから設定した。これらの予防あるいは軽減を目的として、「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」を記載した。 8.2 治験中に点状角膜炎が認められたこと、またFP受容体作動薬でも角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）に関して注意喚起していることから設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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。 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 μg/kg/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 μg/kg/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	9.1.1 FP受容体作動薬をこれら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ため設定した。 9.1.2 FP受容体作動薬を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ため設定した。 9.1.3 本剤は「閉塞隅角緑内障患者」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。 9.5, 9.6 臨床試験では、妊婦、授乳中、妊娠している可能性がある、試験期間中に妊娠を希望する又は試験期間中に適切な避妊が行えない女性を対象から除外しており、使用経験がないことから設定した。

Confidential

<table>
<tr>
<td>μg/kg/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 μg/kg/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。
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。
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。</td>
<td>9.7 臨床試験では、18歳以上を対象としており、小児等への使用経験がないことから設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>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。
11.1 重大な副作用
11.1.1 虹彩色素沈着（0.3%）［8.1参照］
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>眼</td><td>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</td><td>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</td><td>眼のそう痒感、結膜浮腫、眼脂</td><td>黄斑浮腫、眼瞼溝深化</td></tr>
</table>
</td>
<td>本剤の日本人で実施された臨床試験の併合解析における副作用発現状況を示した。
11.1 虹彩色素沈着は、非可逆的な経過をたどるおそれのある副作用であることから、「重大な副作用」として設定した。
11.2「その他の副作用」として、2例以上発現している（発現率0.6%以上）の副作用を記載した。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、本剤において頻度不明の副作用として記載した。</td>
</tr>
<tr>
<td>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用している場合には、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用すること。
・ 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］</td>
<td>令和5年2月17日最終改正　事務連絡「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」及び既存薬の記載事項を参考に、点眼剤の一般的な注意事項として設定した。
本剤はベンザルコニウム塩化物を含有している。ソフトコンタクトレンズ装用時にベンザルコニウム塩化物を含有する点眼液を点眼するとベンザルコニウム塩化物がレンズに吸着されるとの報告があることから記載した。
本剤による眼瞼色素沈着、眼瞼部多毛等の眼瞼皮膚等に発現する可能性のある副作用を軽減するため記載した。</td>
</tr>
</table>

Confidential

・ 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。	

Confidential

1.8.5 参考文献

(1) 緑内障診療ガイドライン（第 5 版）．日本眼科学会雑誌. 2022;126:85-177.

(2) The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.

(3) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular hypertension treatment study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120(6):701-13.

(4) Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, et al.; the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment. Arch Ophthalmol. 2003;121(1):48-56.

(5) Ota T, Aihara M, Saeki T, Narumiya S and Araie M. The effects of prostaglandin analogues on prostanoid EP1, EP2, and EP3 receptor-deficient mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:3395-9.

(6) Yamane S, Karakawa T, Nakayama S, Nagai K, Moriyuki K, Neki S, et al. IOP-lowering effect of ONO-9054, a novel dual agonist of prostanoid EP3 and FP receptors, in monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:2547-52.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和5年6月6日付薬生薬審発0606第3号により通知された。

JAN（日本名）： セペタプロスト

JAN（英　名）： Sepetaprost

化学名（日本名）： 4-{(3*S*,5a*R*,6*R*,7*R*,8a*S*)-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

化学名（英　名）： Propan-2-yl 4-{(3*S*,5a*R*,6*R*,7*R*,8a*S*)-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

1.9.2 INN

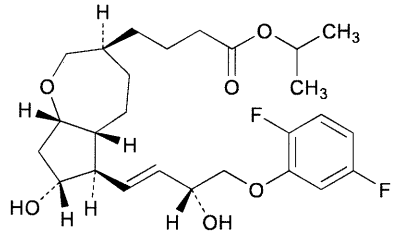
WHOのRecommended INN: List 72（WHO Drug Information, Vol. 28, No. 3, p411, 2014）に掲載された。

rINN： sepetaprost

化学名： propan-2-yl 4-{(3*S*,5a*R*,6*R*,7*R*,8a*S*)-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

Confidential

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料まとめ

化学名・別名	セペタプロスト
構造式	
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：セペタプロスト 製剤：セタネオ点眼液0.002%

毒性

急性

動物種	期間	経路	投与量	主な所見
ラット	単回 a)	静脈内	1、10、100 μg/kg/	概略の致死量：>100 μg/kg
サル	単回 a)	静脈内	2、20、200 μg/kg/	概略の致死量：>200 μg/kg

a) 4週間反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。

亜急性

動物種	期間	経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット	4週間	静脈内	1、10、100 μg/kg/日	1 μg/kg/日未満	1 μg/kg/日～: 硝子体出血 10 μg/kg/日～: 血小板数の低値、尿中ナトリウム及びクロール濃度・総排泄量の低値 100 μg/kg/日: 耳介蒼白、自発運動減少、呼吸緩徐、呼吸深大、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低値、網赤血球百分率の高値、プロトロンビン時間の短縮、脾臓での髄外造血
ラット	4週間	静脈内	0.03、0.1、0.3 μg/kg/日	0.3 μg/kg/日	なし
ラット	4週間	静脈内	200 μg/kg/日（100 μg/kgを1日2回）	-	200 μg/kg/日: 自発運動減少、正向反射消失、呼吸緩徐、呼吸深大、呼吸困難、耳介蒼白、死亡（2/40例）
ラット	13週間	静脈内	0.1、0.3、1、10 μg/kg/日	1 μg/kg/日	10 μg/kg/日: 大腿骨髄及び胸骨髄に限局的な骨髄細胞減少、脾臓での髄外造血
サル	4週間	静脈内	2、20、200 μg/kg/日	2 μg/kg/日	20 μg/kg/日～: 流涎、嘔吐、糞便異常、運動性低下、体重減少、胸腺重量低下、脂肪細

Confidential

					胞の萎縮性変化、胸腺萎縮 200 μg/kg/日: 動作緩慢、運動失調、接触反応の低下、瞳孔径異常、無機リンの低値、クロールの低値、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低値、副腎重量増加、脾臓の萎縮
サル	4 週間	点眼	0.0003%、0.001%、0.005%、0.01%点眼液（1 日 2 回）	0.0003%（0.06 μg/kg/日）	0.001%～: 散瞳、縮瞳 0.005%～: 結膜出血、結膜充血
サル	13 週間	点眼	0.001%、0.003%、0.005%、0.01%点眼液（1 日 2 回）	0.01%（2 μg/kg/日）	0.01%: 結膜充血
ラット	4 週間	点眼	0.001%、0.003%、0.01%点眼液	0.003%（0.9 μg/kg/日）	0.001%～: 虹彩血管収縮 0.01%: 網膜血管収縮、虹彩褪色、網膜萎縮、網膜赤色点

慢性

動物種	期間	経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット	26 週間	静脈内	0.4、2、10 μg/kg/日	0.4 μg/kg/日	2 μg/kg/日～: 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、脾臓での髄外造血 10 μg/kg/日: 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
サル	39 週間	点眼	0.003%、0.005%、0.01% 点眼液（1 日 2 回）	0.01%（2 μg/kg/日）	0.003%～: 散瞳、縮瞳 0.005%～: 上眼瞼の深化、虹彩色素沈着

副作用

副作用発現率　140 例/314 例 =44.6%

副作用の種類	例数（発現率）
結膜充血	93（29.6%）
睫毛の異常（睫毛が長く、太く、多くなる等）	57（18.2%）
眼瞼部多毛	23（7.3%）
眼瞼色素沈着	13（4.1%）
眼瞼炎	7（2.2%）　等

臨床検査異常発現率　1 例/314 例 =0.3%

臨床検査異常の種類	例数（発現率）
白血球数増加	1（0.3%）

記載根拠とした臨床試験名
・国際共同後期第 II 相試験(012601IN)*
・第 III 相検証試験(101260005LT)
・第 III 相長期投与試験(101260006LT)**

Confidential

	*日本人症例のみ参照 **本剤と 0.5%チモロール点眼液併用群においては、本剤との関連あり、又は本剤及び0.5%チモロール点眼液の両剤と関連ありと判断された症例を副作用として参照
会社	参天製薬株式会社　製剤：製造

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2 データ又は報告書							
3.2.S　原薬（セペタプロスト、協和ファーマケミカル株式会社）							
3.2.S.1　一般情報（セペタプロスト、協和ファーマケミカル株式会社）							
3.2.S.1.1	名称	—	—	—	—	—	—
3.2.S.1.2	構造	—	—	—	—	—	—
3.2.S.1.3	一般特性	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2　製造（セペタプロスト、協和ファーマケミカル株式会社）							
3.2.S.2.1	製造業者	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.3	原材料の管理	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	—	—	—	—	—	—
3.2.S.3　特性（セペタプロスト、協和ファーマケミカル株式会社）							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	—	—	—	—	—	—
3.2.S.3.2	不純物	—	—	—	—	—	—

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.S.4　原薬の管理（セペタプロスト、協和ファーマケミカル株式会社）							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.4	ロット分析	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	—	—	—
3.2.S.5　標準品又は標準物質（セペタプロスト、協和ファーマケミカル株式会社）							
3.2.S.5	標準品又は標準物質	—	—	—	—	—	—
3.2.S.6　容器及び施栓系（セペタプロスト、協和ファーマケミカル株式会社）							
3.2.S.6	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	—
3.2.S.7　安定性（セペタプロスト、協和ファーマケミカル株式会社）							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	—	—	—
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	—	—	—
3.2.S.7.3	安定性データ	—	—	—	—	—	—
3.2.P　製剤（STN1012600点眼液）		—	2021年11月～2024年12月	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.1　製剤及び処方（STN1012600点眼液）							

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2　製剤開発の経緯（STN1012600点眼液）							
3.2.P.2.1	製剤成分	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3　製造（STN1012600点眼液）							
3.2.P.3.1	製造者	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5-1	参天製薬株式会社 滋賀工場製剤第1棟 溶解液ライン セタネオ点眼液0.002%プロセスバリデーション報告書	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.P.4　添加剤の管理（STN1012600点眼液）							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5　製剤の管理（STN1012600点眼液）							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-1	0.002% STN1012600点眼液のセペタプロスト確認試験及び定量・類縁物質測定法バリデーション	—	2022年3月～2022年6月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（611WA170）	評価資料
3.2.P.5.3-2	0.002% STN1012600点眼液のベンザルコニウム塩化物定量法バリデーション	—	2021年11月～2022年2月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（611Wy510）	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6　標準品又は標準物質（STN1012600点眼液）							
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.7　容器及び施栓系（STN1012600点眼液）							
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8　安定性（STN1012600点眼液）							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	0.002% STN1012600点眼液の長期保存試験	—	2022年7月～2024年11月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（611WA320）	評価資料
3.2.P.8.3-2	0.002% STN1012600点眼液の加速試験	—	2022年7月～2023年8月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（611WA340）	評価資料
3.2.P.8.3-3	0.002% STN1012600点眼液の苛酷試験（光）	—	2022年7月～2023年9月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（611WA360）	評価資料
3.2.P.8.3-4	0.002% STN1012600点眼液の苛酷試験（温度）	—	2022年7月～2024年2月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（611WA350、611WC030）	評価資料
3.2.P.8.3-5	0.002% STN1012600点眼液の開封後の安定性試験	—	2022年7月～2023年8月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（611WA370）	評価資料
3.2.A　その他（STN1012600点眼液）							
3.2.A.1	製造施設及び設備	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.3	添加剤	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.R　各極の要求資料							
3.3 参考文献							

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	ONO-9054 のプロスタノイド受容体に対する結合親和性	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.1.1-2	ONO-9054 のFP及びEP3受容体に対するアゴニスト作用	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.1.1-3	正常眼圧イヌにおける ONO-9054 の単回点眼時の眼圧下降作用	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.1.1-4	サルの眼圧に対するONO-9054の作用	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.1.1-5	サルの眼圧に対するONO-9054の作用（反復投与）	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.1.1-6	正常眼圧サルにおけるDE-126点眼の眼圧下降作用のEP3受容体シグナルの関与（再試）-EP3アンタゴニスト前房内投与による検討-	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	参考資料
4.2.1.1-7	Effect of DE-126 on aqueous humor dynamics in monkeys	—	20■年■月～20■年■月	■	海外	社内資料（■）	評価資料
4.2.1.1-8	Reanalysis of the effect of DE-126 on aqueous humor dynamics in monkeys	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.1.1-9	ラタノプロスト低反応性サルにおけるDE-126の眼圧下降作用	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	参考資料
4.2.1.1-10	ラタノプロスト低反応性サルにおけるDE-126の眼圧下降作用 （2）-持続性の検討-	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	参考資料
4.2.1.1-11	正常眼圧サルにおけるSTN1012600点眼液の眼圧下降作用に対するチモロールマレイン酸塩点眼液の影響	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.1.2-1	An Investigation of ONO-1588 and ONO-1589 on in vitro Pharmacological Actions on 66 Receptor Binding Assays	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	海外	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	ONO-9054の無麻酔サルにおける心血管系及び呼吸系に及ぼす影響	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3-2	ONO-9054の無麻酔サルにおけるトキシコキネティクス試験	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3-3	ONO-9054のHERGチャネル電流に対する作用	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3-4	ONO-AG-367（ONO-9054の活性本体）のHERGチャネル電流に対する作用	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3-5	ONO-9054のモルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3-6	ONO-AG-367（ONO-9054の活性本体）のモルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3-7	ONO-AG-367（ONO-9054の活性本体）のヒト血小板に対する作用（in vitro）	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3-8	ONO-AG-367（ONO-9054の活性本体）のヒト血液における凝固及び線溶系に対する作用（in vitro）	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3-9	ONO-AG-367（ONO-9054の活性本体）のラット血液機能に対する作用（in vitro）	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3-10	ONO-9054のラットにおける尿量・尿中電解質排泄に対する作用	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3-11	ONO-9054の麻酔下サルにおける子宮収縮に及ぼす影響	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.3-12	ONO-9054のカニクイザルにおける眼屈折率測定試験	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	LC/MS/MS法によるラット血漿中ONO-AG-367濃度測定法バリデーション	—	20■年■月～20■年■月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.1-2	ラット血漿中ONO-AG-367の長期保存安定性試験	—	20■年■月～20■年■月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.1-3	LC/MS/MS法によるカニクイザル血漿中ONO-9054及びONO-AG-367濃度測定法バリデーション	—	20■年■月～20■年■月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.1-4	カニクイザル血漿中ONO-9054及びONO-AG-367の長期保存安定性試験	—	20■年■月～20■年■月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	ONO-9054の動態試験－カニクイザルに^{3}H-ONO-9054を単回投与したときの吸収、分布及び排泄－	—	20■年■月～20■年■月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.2-2	ONO-9054の動態試験－ラットに^{3}H-ONO-9054を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移，分布及び排泄－	—	20■年■月～20■年■月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	ONO-9054の動態試験－3H-ONO-AG-367の蛋白結合及び血球移行（*in vitro*）－	—	20■年■月～20■年■月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.3-2	Distribution to fetus and placenta and excretion to milk following intravenous administration of ^{3}H-ONO-9054 to SD rats	—	20■年■月～20■年■月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	ONO-9054の動態試験－凍結肝細胞を用いた*in vitro*代謝試験－	—	20■年■月～20■年■月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.4-2	ONO-9054の動態試験－ラットに^{3}H-ONO-9054を単回静脈内投与したときの代謝物組成分析－	—	20■年■月～20■年■月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.4-3	ONO-9054の動態試験－カニクイザルに^{3}H-ONO-9054を単回投与したときの代謝物組成分析－	—	20■年■月～20■年■月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.2.4-4	*In Vitro* Metabolism of ONO-AG-367 in Human Microsomes	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.4-5	Metabolism of DE-126 with human esterase enzymes	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.4-6	*In Vitro* Evaluation of ONO-AG-367 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	*In vitro* Interaction Studies of DE-126 and ONO-AG-367 with human MDR1, BCRP and BSEP Efflux (ABC) Transporters, and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	ONO-9054のカニクイザルにおける4週間反復点眼投与毒性試験及び4週間回復性試験	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.2-2	ONO-9054のカニクイザルにおける4週間反復点眼投与毒性試験（2）	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.2-3	A 13-Week Ocular Toxicity Study of DE-126 Ophthalmic Solution in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.2-4	A 39-Week Ocular Toxicity Study of DE-126 Ophthalmic Solution in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.2-5	ONO-9054のラットにおける点眼投与による4週間反復投与毒性試験	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.2-6	ONO-9054のラットにおける静脈内投与による4週間反復投与毒性試験及び4週間回復性試験	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.3.2-7	ONO-9054のラットにおける静脈内投与による4週間反復投与毒性試験（2）	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.3.2-8	ONO-9054のラットにおける静脈内投与による眼底出血の回復性の検討	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.3.2-9	A 13-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of DE-126 in Rats Followed by a 4-Week Recovery Period	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.3.2-10	A 26-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of DE-126 in Rats Followed by a 4-Week Recovery Period	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.3.2-11	ONO-9054のカニクイザルにおける4週間反復静脈内投与毒性試験及び4週間回復性試験	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	ONO-9054の細菌を用いる復帰突然変異試験	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.3.3.1-2	ONO-9054のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	ONO-9054のラット小核試験	—	20■年■月～20■年■月	■	国内	社内資料（■）	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
4.2.3.4.3 その他の試験							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.3.5.1-1	A Study for Effects of DE-126 on Fertility and Early Embryonic Development up to Implantation by Intravenous Administration in Rats	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■■）	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	ONO-9054 のラットにおける静脈内投与による胚・胎児発生への影響に関する用量設定試験	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.3.5.2-2	A Study for Effects of DE-126 on Embryo-Fetal Development by Intravenous Administration in Rats	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■■）	評価資料
4.2.3.5.2-3	ONO-9054のウサギにおける胚・胎児発生に関する静脈内投与試験の投与量設定試験	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.3.5.2-4	A Study for Effects of DE-126 on Embryo-Fetal Development by Intravenous Administration in Rabbits	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■■）	評価資料
4.2.3.5.3 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							
4.2.3.5.3-1	A Study for Effects of Sepetaprost on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function by Intravenous Administration in Rats	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■■）	評価資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	ONO-9054のウサギにおける1日10回点眼による眼刺激性試験	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.3.6-2	ONO-9054製剤処方のウサギにおける眼刺激性による比較検討	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.3.6-3	ONO-9054のウサギにおける4週間反復点眼による眼刺激性試験	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.1-1	ONO-9054点眼液のモルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization Test 法）	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.4 依存性試験							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	STN102600不純物のためのコンピューターを用いた潜在的な変異原性及びがん原性に関するハザード評価	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	参考資料
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.3 参考文献							
4.3-1	緑内障診療ガイドライン（第5版）	日本緑内障学会	—	—	—	日本眼科学会雑誌. 2022;126(2):85-177.	—
4.3-2	The Effects of Prostaglandin Analogues on Prostanoid EP1, EP2, and EP3 Receptor-Deficient Mice.	Ota T, 他	—	—	—	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(8):3395-9.	—
4.3-3	The IOP-lowering effects and mechanism of action of tafluprost in prostanoid receptor-deficient mice.	Ota T, 他	—	—	—	Br J Ophthalmol. 2007;91(5):673-6.	—
4.3-4	キサラタン®点眼液0.005% 添付文書. 2021年9月改訂（第2版）	ヴィアトリス製薬株式会社	—	—	—	—	—
4.3-5	トラバタンズ®点眼液0.004% 添付文書. 2021年7月改訂（第1版）	ノバルティスファーマ株式会社	—	—	—	—	—
4.3-6	タプロス®点眼液0.0015%/ タプロス®ミニ点眼液0.0015% 添付文書. 2021年12月改訂（第1版）	参天製薬株式会社	—	—	—	—	—
4.3-7	Effects of Prostanoid EP Agonists on Mouse Intraocular Pressure.	Saeki T, 他	—	—	—	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(5):2201-8.	—
4.3-8	Changes in some hepatic enzyme activities related to phase II drug metabolism in male and female rats as a function of age.	Santa Maria C, 他	—	—	—	Mech Ageing Dev 1988;44:115-25.	—
4.3-9	Disposition and metabolism of the new oral antidiabetic drug troglitazone in rats, mice and dogs.	Kawai K, 他	—	—	—	Arzneim-Forsch/Drug Res 1997;47:356-68.	—

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.3-10	Esterase distribution in the rabbit cornea and its implications in ocular drug bioavailability.	Lee VH, 他	—	—	—	Biopharm Drug Dispos. 1982;3:291-300.	—
4.3-11	Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension.	Feldman RM	—	—	—	J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2003;19(1):23-38.	—
4.3-12	Direct vasoconstrictor effect of prostaglandin E2 on renal interlobular arteries: role of the EP3 receptor.	van Rodijnen WF, 他	—	—	—	Am J Physiol Renal Physiol. 2007;292:1094-1101.	—
4.3-13	タプロス®点眼液0.0015% 申請資料概要	参天製薬株式会社	—	—	—	—	—
4.3-14	Preclinical safety evaluation of 15[S]15-methyl prostaglandin F2α,: Reproduction and teratology.	Szczech GM, 他	—	—	—	Advances in prostaglandin and thromboxane research 1978;4:157-79.	—
4.3-15	Prostaglandin E Receptors.	Sugimoto Y, 他	—	—	—	J Biol Chem. 2007;282(16):11613-7.	—
4.3-16	The Roles Played by FP/EP3 Receptors During Pressure-lowering in Mouse Eyes Mediated by a Dual FP/EP3 Receptor Agonist.	Yamagishi-Kimura R, 他	—	—	—	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022;63(2):1-9	—
4.3-17	Aqueous Humor Dynamics in Monkeys with Laser-Induced Glaucoma.	Toris CB, 他	—	—	—	J Ocul Pharmacol Ther. 2000;16(1):19-27.	—
4.3-18	Update on the Mechanism of action of Topical Prostaglandins for Intraocular Pressure Reduction.	Toris CB, 他	—	—	—	Surv Ophthalmol. 2008;53 Suppl1:S107-20.	—
4.3-19	Increased Bleeding Tendency and Decreased Susceptibility to Thromboembolism in Mice Lacking the Prostaglandin E Receptor Subtype EP3.	Ma H, 他	—	—	—	Circulation. 2001;104:1176-80.	—
4.3-20	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, 他	—	—	—	Pharm. Res 1993; 10(7):1093-5.	—
4.3-21	Gene expression profiling of transporters in the solute carrier and ATP-binding cassette superfamilies in human eye Substructures.	Dahlin A, 他	—	—	—	Mol Pharm. 2013;10:650-63.	—
4.3-22	エイベリス®点眼液0.002%/ エイベリス®ミニ点眼液0.002% 医薬品インタビューフォーム. 2022年5月改訂（第7版）	参天製薬株式会社	—	—	—	—	—
4.3-23	Spontaneous retinal changes in Sprague Dawley rats.	Hubert MF, 他	—	—	—	Lab Anim Sci. 1994;44:561-7.	—

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.3-24	Background data on spontaneous ophthalmic lesions in Crj:CD(SD)IGS rats.	Shibuya K, 他	—	—	—	Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats.1999; 60-2.	—
4.3-25	Spontaneous hemorrhagic findings in fundus of Sprague-Dawley and Fischer rats.	Morimura T	—	—	—	Anim. Eye Res. 2008;27:31-7.	—
4.3-26	Spontaneous ophthalmic lesions in the Crl:CD®BR rat.	Clinton JM, 他	—	—	—	White paper compiled by Charles River Laboratories February 1991.	—
4.3-27	新毒性病理組織学（第1版）	日本毒性病理学会	—	—	—	新毒性病理組織学. 第1版. 東京: 西村書店; 2017. P.564-70.	—

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
5.3.1.3 *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	Validation for the Determination of Sepetaprost and Its Metabolite ONO-AG-367 in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料	無
5.3.1.4-2	Method Validation for the Quantitation of ONO-9054 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料	無
5.3.1.4-3	Method Validation for the Quantitation of ONO-AG-367 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	STN1012600点眼液の健康成人男性を対象とした薬物動態試験	参天製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～2023年[redacted]月	日本	国内	社内資料（101260007LT）	評価資料	無
5.3.3.1-2	Determination of Sepetaprost and Its Metabolite ONO-AG-367 in Human Plasma by LC-MS/MS - A Pharmacokinetic study of STN1012600 ophthalmic solution in healthy adult male subjects (clinical study protocol number: 101260007LT) -	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料	無
5.3.3.1-3	A double-masked, placebo-controlled, single-dose escalation study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ONO-9054 in healthy adult subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アメリカ	海外	社内資料（ONO-9054IOU001）	参考資料	無

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ
5.3.3.1-4	Quantitative Determination of ONO-9054 in Human Plasma from Study ONO-9054IOU001 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料	無
5.3.3.1-5	Quantitative Determination of ONO-AG-367 in Human Plasma from Study ONO-9054IOU001 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料	無
5.3.3.1-6	ONO-9054の動態試験－ヒト尿中ONO-AG-367の評価－	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	参考資料	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.2-1	A double-masked, placebo-controlled, dose-escalation study and double-masked, two-sequence, crossover study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ONO-9054 in patients with ocular hypertension or mild open-angle glaucoma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	アメリカ	海外	社内資料（ONO-9054IOU002）	参考資料	無
5.3.3.2-2	Quantitative Determination of ONO-9054 in Human Plasma from Study ONO-9054IOU002 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料	無
5.3.3.2-2	Quantitative Determination of ONO-AG-367 in Human Plasma from Study ONO-9054IOU002 Using Turbo Ion Spray LC/MS/MS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	A Phase IIb, Randomized, Observer-Masked, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multinational and Multicenter Study Assessing the Safety and Efficacy of DE-126 Ophthalmic Solution in Subjects with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension - Angel Study	Santen, Inc.	2017年8月～2018年2月	アメリカ/日本	国内、海外	社内資料（012601IN）	評価資料	有

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ
5.3.5.1-2	STN1012600点眼液0.002%の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたラタノプロスト点眼液0.005%対照多施設共同無作為化評価者遮蔽並行群間比較試験（Angel-J1 Study） －第III相、検証的試験－	参天製薬株式会社	2022年8月～2023年4月	日本	国内	社内資料 （101260005LT）	評価資料	有
5.3.5.1-3	A 28-Day, Double-masked, Randomized, Parallel-group, Active-controlled Study of ONO-9054 Ophthalmic Solution in Subjects With Ocular Hypertension or Open-angle Glaucoma	小野薬品工業株式会社	2014年6月～2014年12月	アメリカ	海外	社内資料 （ONO-9054IOU003）	参考資料	無
5.3.5.1-4	An Exploratory Study to Assess the 24-hour Intraocular Pressure (IOP) Lowering Characteristics, Duration of Action and Safety of DE-126 Ophthalmic Solution 0.002% versus Latanoprost Ophthalmic Solution 0.005% in Subjects with Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Santen, Inc.	2021年9月～2023年1月	欧州	海外	社内資料 （012603SA）	参考資料	無
5.3.5.1-5	Angel-2: A Phase IIb, Randomized, Double-Masked, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of DE-126 Ophthalmic Solution 0.002% Compared with Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Subjects with Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	Santen, Inc.	2020年12月～2021年12月	アメリカ	海外	社内資料 （012604IN）	参考資料	無
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	STN1012600点眼液0.002%の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした単剤及びチモロール点眼液0.5%併用におけるオープンラベル長期投与試験（Angel-J2 Study）－第III相－	参天製薬株式会社	2022年8月～2024年1月	日本	国内	社内資料 （101260006LT）	評価資料	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	安全性統合解析	—	—	—	—	—	評価資料	無
5.3.5.4 その他の試験報告書								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	副作用が観察された症例の一覧表	参天製薬株式会社	—	—	—	社内資料	評価資料	—

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ
5.3.7-2	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	参天製薬株式会社	—	—	—	社内資料	評価資料	—
5.3.7-3	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	参天製薬株式会社	—	—	—	社内資料	評価資料	—
5.4 参考文献								
5.4-1	緑内障診療ガイドライン（第5版）	日本緑内障学会	—	—	—	日本眼科学会雑誌. 2022;126(2):85-177.	—	—
5.4-2	Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis.	Tham YC, 他	—	—	—	Ophthalmology. 2014;121:2081-90.	—	—
5.4-3	Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals.	Morizane Y, 他	—	—	—	Jpn J Ophthalmol. 2019;63:26-33.	—	—
5.4-4	The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi study.	Iwase A, 他	—	—	—	Ophthalmology. 2004;111:1641-8.	—	—
5.4-5	The Tajimi study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population.	Yamamoto T, 他	—	—	—	Ophthalmology. 2005;112:1661-9.	—	—
5.4-6	The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration.	The AGIS Investigators	—	—	—	Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.	—	—
5.4-7	The Ocular hypertension treatment study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma.	Kass MA, 他	—	—	—	Arch Ophthalmol. 2002;120(6):701-13.	—	—
5.4-8	Factors for glaucoma progression and the effect of treatment.	Leske MC, 他	—	—	—	Arch Ophthalmol. 2003;121(1):48-56.	—	—
5.4-9	Latanoprost nonresponders with open-angle glaucoma in the Japanese population.	Ikeda Y, 他	—	—	—	Jpn J Ophthalmol. 2006;50:153-7.	—	—
5.4-10	緑内障に対する眼圧下降治療の現状と限界	中元兼二	—	—	—	日医大医会誌. 2023;19(2):156-63.	—	—
5.4-11	エイベリス®点眼液0.002%/エイベリス®ミニ点眼液0.002% 医薬品インタビューフォーム	参天製薬株式会社	—	—	—	—	—	—

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ
5.4-12	薬物療法の基本方針（第1選択薬，追加薬の選択）	杉山和久	—	—	—	あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 146-149.	—	—
5.4-13	The effects of prostaglandin analogues on prostanoid EP1, EP2, and EP3 receptor-deficient mice.	Ota T，他	—	—	—	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:3395-9.	—	—
5.4-14	IOP-lowering effect of ONO-9054, a novel dual agonist of prostanoid EP3 and FP receptors, in monkeys.	Yamane S，他	—	—	—	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:2547-52.	—	—
5.4-15	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B，他	—	—	—	Pharm. Res 1993, 10(7):1093-1095.	—	—
5.4-16	Activity and expression of carboxylesterases and arylacetamide deacetylase in human ocular tissues.	Hammid A，他	—	—	—	Drug Met Dispos. 2022;50:1483-1492.	—	—
5.4-17	Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans.	Sjöquist B，他	—	—	—	Surv Ophthalmol. 2002;47:S6-S12.	—	—
5.4-18	Current progress on esterases: From molecular structure to function. Drug Met Dispos.	Satoh T，他	—	—	—	Drug Met Dispos. 2002;30:488-93.	—	—
5.4-19	Gene expression profiling of transporters in the solute carrier and ATP-binding cassette superfamilies in human eye Substructures.	Dahlin A，他	—	—	—	Mol Pharm. 2013;10:650-663.	—	—
5.4-20	多施設における緑内障実態調査2012年版—薬物治療—	塩川美菜子，他	—	—	—	あたらしい眼科 2013;30(6):851-6.	—	—

Confidential