

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

眼圧に2つの作用

FP受容体及びEP3受容体に作用する眼圧下降薬

セタネオ[®]点眼液0.002%の有効性と安全性

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（注意—医師等の処方箋により使用すること）

薬価基準未収載

発売
準備中



セタネオ[®]点眼液0.002%
SETANEO[®]ophthalmic solution

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

1 FP受容体及びEP3受容体に作用する 二環式プロスタグランジン誘導体の眼圧下降薬

セタネオ®点眼液0.002% (以下、セタネオ®点眼液) は、有効成分としてセペタプロストを含有する緑内障・高眼圧症治療薬です。セペタプロストはプロドラッグであり、点眼後は主に角膜中で速やかに加水分解され、FP及びEP3受容体に対して結合、刺激することで眼圧下降作用を示すと考えられます。

p3～4参照

2 ラタノプロスト点眼液との非劣性が検証された眼圧下降効果

第Ⅲ相検証試験【Angel-J1 Study】

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

※9時、13時、17時の3時点の眼圧の平均

p5～7参照

3 52週の長期的な眼圧下降効果

第Ⅲ相長期投与試験【Angel-J2 Study】

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

※9時、13時、17時の3時点の眼圧の平均

p8～9参照

4 副作用

重大な副作用として、虹彩色素沈着(0.3%)が認められました。

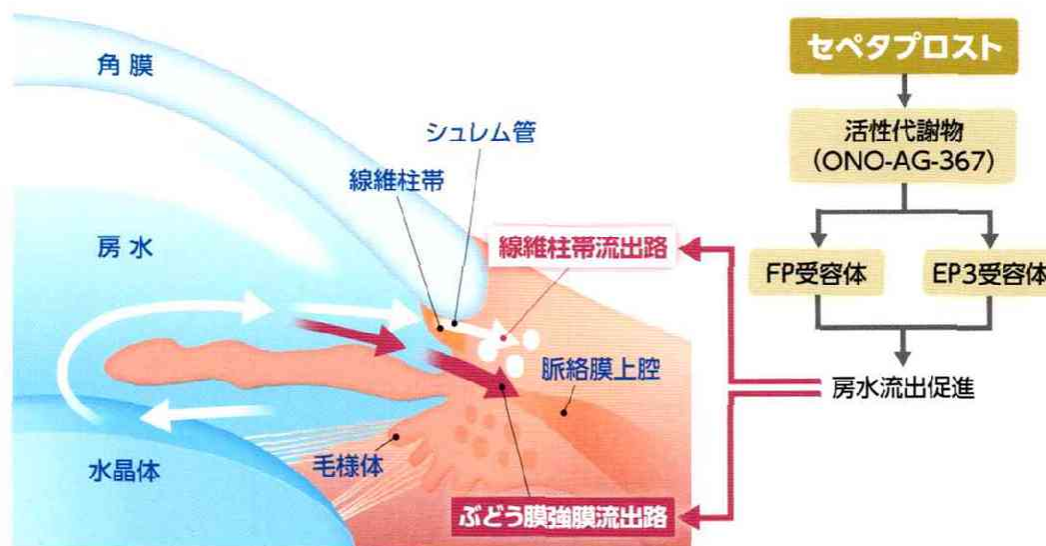
また、主な副作用(5%以上)として、結膜充血、睫毛の異常(睫毛が長く、太く、多くなる等)、眼瞼部多毛が認められました。

副作用の詳細については、電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

セタネオ®点眼液はFP受容体とEP3受容体に結合し、ぶどう膜強膜流出路及び線維柱帯流出路の両方から房水流出を促進し、眼圧下降効果を示すと考えられています。

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

● セタプロストの眼圧下降作用機序



プロスタノイド受容体に対する親和性及び選択性に関する試験 (in vitro)

● 各種プロスタノイド受容体に対するセタプロスト及びONO-AG-367の阻害定数 (Ki値)¹⁾

受容体	リガンド	Ki値 (nmol/L)	
		セタプロスト	ONO-AG-367
ヒトEP1	[³ H]-PGE ₂	>10,000	734
ヒトEP2		>10,000	>10,000
ヒトEP3		>10,000	25.0
マウスEP4		>10,000	>10,000
ヒトFP	[³ H]-PGF _{2α}	16.8	0.727
マウスDP	[³ H]-PGD ₂	>10,000	>10,000
マウスIP	[³ H]-Iloprost	>10,000	>10,000
マウスTP	[³ H]-SQ29548	>10,000	>10,000

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

方法 セタプロスト及びONO-AG-367の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) に対する結合親和性を、放射性標識リガンドに対する各受容体の結合阻害曲線から各薬剤のKi値を算出することで評価した。

● FP及びEP3受容体に対するセタプロスト及びONO-AG-367のアゴニスト活性¹⁾

受容体	由来	EC ₅₀ 値 (nmol/L)	
		セタプロスト	ONO-AG-367
ヒトFP	Chem-1細胞	3,030	22.3
ヒトEP3	CHO細胞	>10,000	28.6
マウスFP	CHO細胞	1,530	11.1
マウスEP3	CHO細胞	4,510	14.8

方法 セタプロスト及びONO-AG-367の、FP及びEP3受容体に対するアゴニスト活性を、各種受容体を発現させた細胞を用いて、細胞内カルシウム濃度を指標に評価した。

1) 受容体親和性及び選択性に関する試験。参天製薬(株)社内資料 [67105]

作用機序

房水動態試験(サル)

セパタプロスト点眼液の投与後、サルにおいて房水流量に変化は認められませんでした。一方で、統計学的に有意ではありませんでしたが、セパタプロスト点眼液投与により、基剤群と比較し、房水流出率^{*}が68.4%、ぶどう膜強膜流出量が70.7%増大しました(p=0.199、0.239、対応のあるt検定)。

^{*}房水流出率は、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路の流出率を合算した総房水排出率を表すが、霊長類ではぶどう膜強膜流出路の流出率の寄与は非常に小さいと考えられており、主に線維柱帯流出路からの流出率を示す値と考えられている^{※1}。

● レーザー誘発高眼圧サルにおけるセパタプロスト点眼液の7日間反復点眼による房水動態への影響²⁾

房水動態指標	基剤 [*]	セパタプロスト点眼液 [*]	変化率 [#]	p値
房水流量(μL/min)	3.008±0.456	3.084±0.593	2.5%	0.874
房水流出率(μL/min/mmHg)	0.254±0.044	0.428±0.126	68.4%	0.199
ぶどう膜強膜流出量(μL/min)	2.154±0.556	3.678±1.245	70.7%	0.239

n=8、^{*}:平均値±標準誤差、[#]: (0.002%セパタプロスト点眼液群の平均値-基剤群の平均値)/基剤群の平均値×100%で算出、p値:対応のあるt検定(vs. 基剤群)

対象 レーザー誘発高眼圧サル

方法 片目の線維柱帯部分にアルゴンレーザーを照射することで作製したレーザー誘発高眼圧サルに0.002%セパタプロスト点眼液を1日1回、20μLを7日間点眼したときの房水動態をフルオロフォトメリー法^{※2}により検討した。対照には基剤を用いた。

^{※1} Toris CB et al. Surv Ophthalmol. 2008; 53 Suppl1: S107-20.

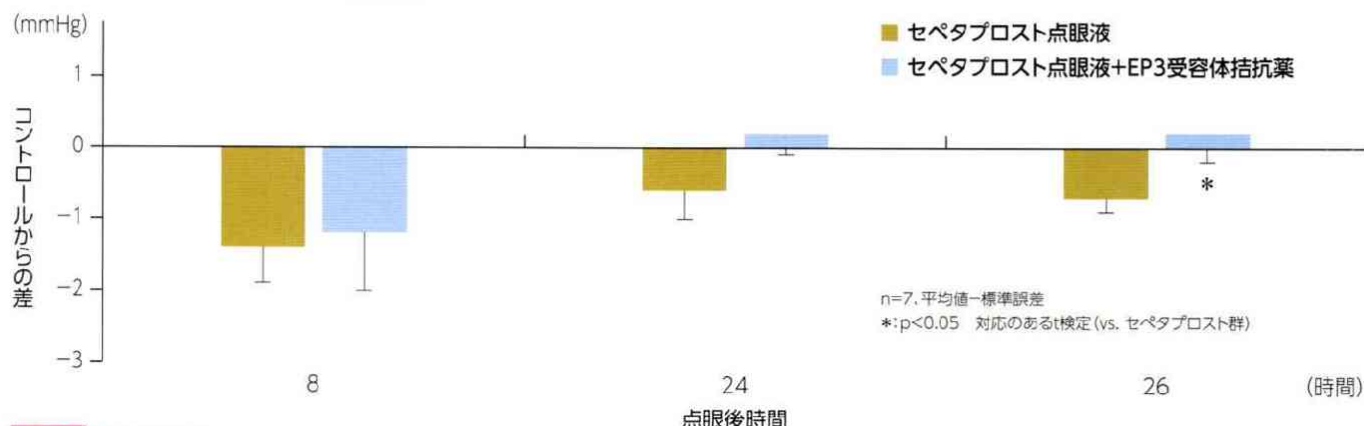
^{※2} Toris CB et al. J Ocul Pharmacol Ther. 2000; 16 (1): 19-27.

2) 房水動態試験, 参天製薬(株) 社内資料(67134)

眼圧下降作用に関する試験(サル)

セパタプロスト点眼液の眼圧下降作用は、投与後26時間において、EP3受容体拮抗薬前房内投与により有意に減弱しました(p<0.05、対応のあるt検定、vs. セパタプロスト群)。EP3受容体活性化は、セパタプロスト点眼液の眼圧下降作用の持続性に寄与することが示唆されました。

● 正常眼圧サルにおけるセパタプロスト点眼液の眼圧下降作用に対するEP3受容体拮抗薬の影響³⁾ [コントロール群からの差分解析]



対象 正常眼圧サル

方法 前房内投与用基剤(0.5%ジメチルスルホキシド含有生理食塩液)又は100μmol/L EP3受容体拮抗薬を10μL前房内投与した後、0.002%セパタプロスト点眼液又は基剤を20μL単回点眼した。前房内投与は、全身麻酔下にてマイクロシリッジを用いて実施した。眼圧測定は、投与前並びに投与後8、24及び26時間に行った。眼圧測定には、モンキーチェアへの保定及び無麻酔下(表面麻酔剤の点眼のみで、全身麻酔なし)での眼圧測定に対する馴化を行ったサルを使用し、0.4%オキシブプロカイン塩酸塩点眼液を1滴点眼後、圧平式眼圧計を用いて行った。なお、眼圧変化値は、各測定時間の眼圧値から、投与前の眼圧値を減算した値とした。各測定時間において各個体の眼圧変化値を平均した値を、各測定時間における眼圧変化値とした。

3) 正常眼圧サルにおける眼圧下降作用—EP3受容体活性化の役割—, 参天製薬(株) 社内資料(67136)

第Ⅲ相検証試験【Angel-J1 Study】



第Ⅲ相検証試験(101260005LT), 参天製薬(株)社内資料(承認時評価資料) [67104]

●試験概要

目的	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、セタネオ®点眼液0.002%を投与したときの投与後4週の眼圧下降作用について、ラタノプロスト点眼液0.005%に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、評価者遮蔽、実薬対照、並行群間比較試験
対象	両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断された患者325例(セタネオ®点眼液群162例、ラタノプロスト点眼液群163例) 眼圧に関する組み入れ基準は、ベースライン(来院2)時のすべての眼圧測定時点(9時、13時、17時)の眼圧が少なくともいずれか一方の眼(同一眼)が22mmHg以上であり、両眼とも34mmHg以下であるとした。
方法	1～35日間のWashout期の後、2群(セタネオ®点眼液群、ラタノプロスト点眼液群)に無作為に割付け、評価者遮蔽下で、1回1滴、1日1回(21時)、3ヵ月両眼点眼した。 ・眼圧検査はスクリーニング時、オプション来院®時、ベースライン時、投与後2週、4週、3ヵ月時、投与中止時に実施し、スクリーニング時、オプション来院時を除き、9時、13時、17時に行った。 ※オプション来院: 治験責任医師・治験分担医師が必要と判断した場合にのみ実施した。
評価項目	有効性 【主要評価項目【検証的解析項目】】 投与後4週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量(平均日中眼圧: 9時、13時、17時の3時点の眼圧の平均) 【重要な副次評価項目【検証的解析項目】】 投与後2週、4週及び3ヵ月における各測定時点(9時、13時、17時)のベースラインからの眼圧変化量 【その他の副次評価項目】 投与後2週及び3ヵ月におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量 等 安全性 有害事象、眼科的検査(視力検査・細隙灯顕微鏡検査)、血圧・脈拍数
解析計画	有効性解析対象集団は、FAS(最大の解析対象集団)*とした。有効性評価眼は、ベースライン時に選択基準を満たす眼とした。両眼が選択基準を満たす場合は、平均日中眼圧の高い方の眼を有効性評価眼とした。平均日中眼圧が同じ場合は、右眼を有効性評価眼とした。 主要評価項目 経時測定データに対する混合効果モデル(MMRM)を適用し、各投与群の調整済み平均値[最小二乗平均値(LS Mean)]の点推定値及びその両側95%信頼区間を推定した。ベースライン眼圧を共変量として用い、個別のモデルを調整した。さらに、調整済み平均値[最小二乗平均値(LS Mean)]の投与群間差(セタネオ®点眼液群-ラタノプロスト点眼液群)の点推定値及び両側95%信頼区間を算出した。観測された測定値を使用し欠測値の補完は行わなかった。調整済み平均値[最小二乗平均値(LS Mean)]の投与群間差(セタネオ®点眼液群-ラタノプロスト点眼液群)の両側95%信頼区間の上側限界が1.5mmHg以下の場合はセタネオ®点眼液群のラタノプロスト点眼液群に対する非劣性が、0mmHg未満の場合はセタネオ®点眼液群のラタノプロスト点眼液群に対する優越性が検証されたと解釈した。 重要な副次評価項目 主要評価項目と同じMMRMを用いた。調整済み平均値[最小二乗平均値(LS Mean)]の投与群間差(セタネオ®点眼液群-ラタノプロスト点眼液群)の両側95%信頼区間の上側限界が、すべての時点で1.5mmHg以下、大部分の時点で1.0mmHg以下である場合、セタネオ®点眼液群はラタノプロスト点眼液群に対して非劣性が検証されたと解釈した。 多重比較・多重性 主要評価項目と重要な副次評価項目に複数の評価項目を設けたことから、固定順序法により多重性を考慮した解析を行った。主要評価項目と重要な副次評価項目である3項目の仮説検証を以下のように優先順位をつけた。 1. 投与後4週のベースラインからの平均日中眼圧変化量における、セタネオ®点眼液群のラタノプロスト点眼液群に対する非劣性 2. 投与後2週、4週及び3ヵ月の各測定時点(9時、13時、17時)の眼圧値における、セタネオ®点眼液群のラタノプロスト点眼液群に対する非劣性 3. 投与後4週のベースラインからの平均日中眼圧変化量における、セタネオ®点眼液群のラタノプロスト点眼液群に対する優越性 第2の仮説検証は、第1の仮説が確認された場合のみ主張する。第3の仮説検証は、第1及び第2の仮説が確認された場合にのみ主張することとした。 その他の副次評価項目 主要評価項目と同じMMRMを用い、各投与群の調整済み平均値[最小二乗平均値(LS Mean)]及び投与群間差(セタネオ®点眼液群-ラタノプロスト点眼液群)を推定、算出した。 ※FAS: 無作為化された患者のうち、以下に該当する患者の集団とした。 1. セタネオ®点眼液又はラタノプロスト点眼液を少なくとも1回点眼した患者 2. 有効性評価眼についてベースライン時及びその後少なくとも1回の検査日の眼圧測定値が利用できる患者

眼圧下降効果におけるセタネオ®点眼液群のラタノプロスト点眼液群に対する非劣性が検証されました。[主要評価項目:検証的解析結果]

投与後4週のセタネオ®点眼液群とラタノプロスト点眼液群とのベースラインからの平均日中眼圧変化量の群間差(セタネオ®点眼液群-ラタノプロスト点眼液群)より、セタネオ®点眼液群のラタノプロスト点眼液群に対する非劣性が検証されました*。

重要な副次評価項目においてセタネオ®点眼液群のラタノプロスト点眼液群に対する非劣性が検証されましたが(p7参照)、セタネオ®点眼液群のラタノプロスト点眼液群に対する優越性は検証されませんでした*。[すべての検定手順が終了]

*セタネオ®点眼液群とラタノプロスト点眼液群の投与後4週時点の平均日中眼圧変化量の群間差の95%信頼区間の上限が1.5mmHg以下の場合は非劣性が、0mmHg未満の場合は優越性が検証されたと解釈した。

● 投与後4週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量の調整済み平均値及び投与群間差 [主要評価項目:検証的解析結果] (FAS)

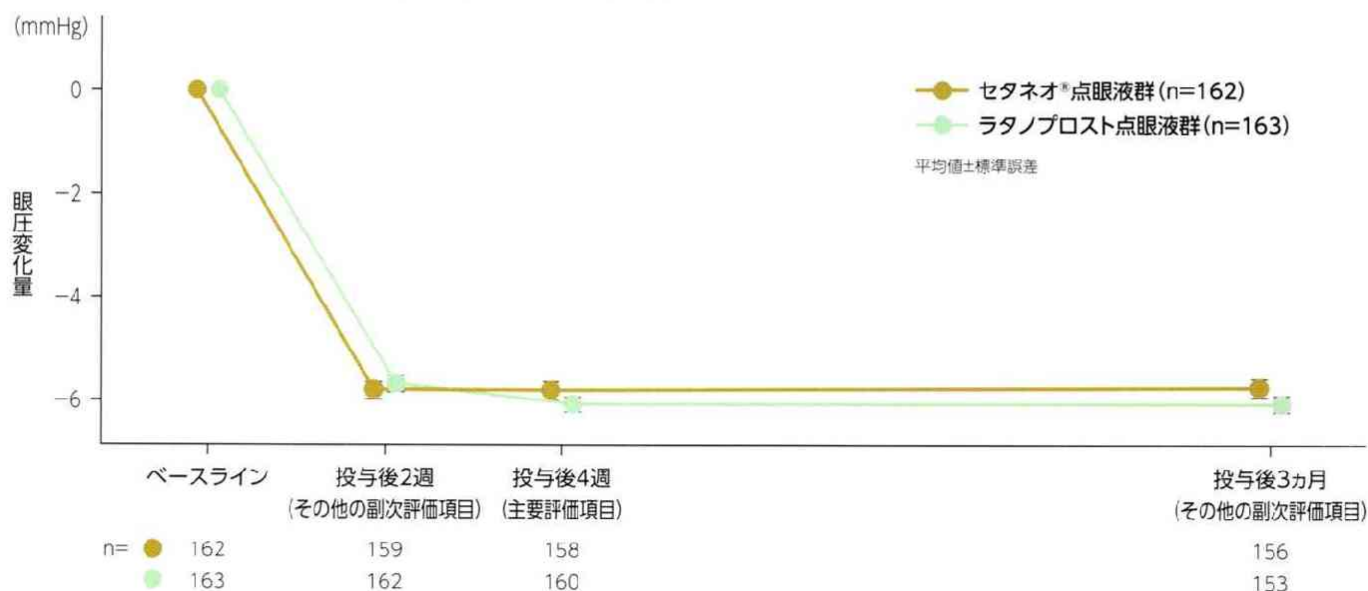
解析時点	統計量	セタネオ®点眼液群 (n=162)	ラタノプロスト点眼液群 (n=163)
投与後4週 (主要評価項目)	n	158	160
	LS Mean (SE) (mmHg)	-5.77 (0.160)	-6.10 (0.159)
	群間差 (SE) (mmHg)	0.32 (0.226)	
	差の95%信頼区間	-0.120~0.769	

MMRM法による解析

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

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

● ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移 (FAS)



- 投与後2週、4週及び3ヵ月における各測定時点（9時、13時、17時）のベースラインからの眼圧変化量の調整済み
平均値及び投与群間差〔重要な副次評価項目：検証的解析結果〕（FAS）

解析時点		統計量	セタネオ®点眼液群 (n=162)	ラタノプロスト点眼液群 (n=163)
投与後2週	9時	n	160	162
		LS Mean (SE) (mmHg)	-5.62 (0.177)	-5.58 (0.176)
		群間差 (SE) (mmHg)	-0.04 (0.250)	
		差の95%信頼区間	-0.534~0.449	
	13時	n	159	162
		LS Mean (SE) (mmHg)	-5.73 (0.187)	-5.87 (0.185)
		群間差 (SE) (mmHg)	0.15 (0.263)	
		差の95%信頼区間	-0.372~0.665	
	17時	n	159	162
		LS Mean (SE) (mmHg)	-5.95 (0.175)	-5.75 (0.173)
		群間差 (SE) (mmHg)	-0.20 (0.246)	
		差の95%信頼区間	-0.685~0.284	
投与後4週	9時	n	158	160
		LS Mean (SE) (mmHg)	-5.73 (0.173)	-6.05 (0.172)
		群間差 (SE) (mmHg)	0.32 (0.245)	
		差の95%信頼区間	-0.159~0.803	
	13時	n	158	160
		LS Mean (SE) (mmHg)	-5.74 (0.179)	-6.21 (0.177)
		群間差 (SE) (mmHg)	0.47 (0.252)	
		差の95%信頼区間	-0.024~0.967	
	17時	n	158	160
		LS Mean (SE) (mmHg)	-5.83 (0.174)	-6.06 (0.172)
		群間差 (SE) (mmHg)	0.23 (0.245)	
		差の95%信頼区間	-0.250~0.713	
投与後3ヵ月	9時	n	156	154
		LS Mean (SE) (mmHg)	-5.62 (0.180)	-6.03 (0.180)
		群間差 (SE) (mmHg)	0.41 (0.255)	
		差の95%信頼区間	-0.087~0.916	
	13時	n	156	153
		LS Mean (SE) (mmHg)	-5.70 (0.178)	-6.16 (0.178)
		群間差 (SE) (mmHg)	0.46 (0.252)	
		差の95%信頼区間	-0.038~0.955	
	17時	n	156	154
		LS Mean (SE) (mmHg)	-5.93 (0.176)	-6.07 (0.176)
		群間差 (SE) (mmHg)	0.13 (0.249)	
		差の95%信頼区間	-0.357~0.625	

MMRM法による解析

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

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

安全性

副作用発現率はセタネオ®点眼液群で36.4% (59/162例)、ラタノプロスト点眼液群で20.2% (33/163例) であり、主な副作用（発現率2%以上）はセタネオ®点眼液群では結膜充血29.6% (48/162例)、眼瞼紅斑2.5% (4/162例) で、ラタノプロスト点眼液群では結膜充血8.6% (14/163例)、眼刺激4.3% (7/163例)、点状角膜炎3.7% (6/163例) でした。中等度の副作用として、セタネオ®点眼液群で結膜充血2例、動悸1例、ラタノプロスト点眼液群で角膜感染1例が認められました。本試験においては、死亡を含む重篤な副作用はいずれの投与群でも認められませんでした。副作用による投与中止例は、セタネオ®点眼液群で2例（結膜充血、目の異物感及び眼脂1例、結膜浮腫及び動悸1例）、ラタノプロスト点眼液群で3例（結膜充血、角膜感染、眼痛各1例）で、いずれも投与中止後に回復しました。

MedDRA Version 25.0.

第Ⅲ相長期投与試験【Angel-J2 Study】

第Ⅲ相長期投与試験(101260006LT), 参天製薬(株)社内資料(承認時評価資料) [67117]

●試験概要

目的	開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、セタネオ®点眼液単剤又はチモロール点眼液0.5%との併用療法の長期投与(52週間)の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非遮蔽、長期投与試験
対象	両眼が原発開放隅角緑内障(広義)(原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障)、偽落屑緑内障、色素性緑内障又は高眼圧症と診断された患者131例[コホート1:低眼圧集団49例、コホート2:高眼圧集団82例(セタネオ®点眼液単剤群42例、チモロール点眼液0.5%との併用療法群40例)] 眼圧に関する組み入れ基準は、ベースライン(来院2)時のすべての眼圧測定時点(9時、13時、17時)の眼圧が少なくともいずれか一方の眼(同一眼)が16mmHg以上であり、両眼とも34mmHg以下であるとした。
方法	1~35日間のWashout期の後、有効性評価眼のベースライン時の日中眼圧が16~22mmHg未満の患者(コホート1:低眼圧集団)又は22~34mmHg以下の患者(コホート2:高眼圧集団)に分け、さらにコホート2に該当する患者をセタネオ®点眼液単剤群又はチモロール点眼液0.5%との併用療法群に1:1の割合で無作為に割付けた。コホート1及びコホート2のセタネオ®点眼液単剤群はセタネオ®点眼液0.002%を1回1滴、1日1回(21時)、チモロール点眼液0.5%との併用療法群はセタネオ®点眼液0.002%単剤を1回1滴、1日1回(21時)とチモロール点眼液0.5%を1回1滴、1日2回(9時、21時)を併用し、52週にわたり両眼点眼した。 ・眼圧検査はスクリーニング時、オプション来院*時、ベースライン時、投与後2週、4週、8週、12週、26週、40週、52週、52週+1日時(セタネオ®点眼液単剤群の同意が得られた患者のみ)、投与中止時に実施し、スクリーニング時、オプション来院時を除き、9時、13時、17時に行った。 ※オプション来院:治療責任医師・試験分担医師が必要と判断した場合、Washout中に安全性確認のための来院(Visit 1a)を設けることが可能とした。
評価項目	有効性 各観察時点におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量 等(平均日中眼圧:9時、13時、17時の3時点の眼圧の平均) 安全性 有害事象、眼科的検査(視力検査、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚、虹彩、睫毛、眼瞼の変化)、血圧・脈拍数、臨床検査値
解析計画	有効性解析対象集団はFAS(最大の解析対象集団)*とした。 有効性評価眼はベースライン時の平均日中眼圧の高い方の眼とした。平均日中眼圧が同じ場合は、右眼を有効性評価眼とした。 各観察時点におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量について、投与群ごとに平均値及び標準偏差を示し、対応のあるt検定を行った。検定の有意水準は両側5%とした。 ※FAS:無作為化された患者のうち、以下に該当する患者の集団とした。 1. セタネオ®点眼液を少なくとも1回点眼した患者 2. 有効性評価眼についてベースライン時及びその後少なくとも1回の検査日の眼圧測定値が利用できる患者

セタネオ®点眼液では、投与後2週から投与後52週までのすべての観察時点において、ベースラインからの有意な眼圧下降効果がみられました。

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は、セタネオ®点眼液単剤群(低眼圧集団)、セタネオ®点眼液単剤群(高眼圧集団)及びチモロール点眼液0.5%との併用療法群の、いずれの投与群においても、ベースラインと比較して統計的に有意な眼圧下降($p < 0.0001$ 、名目上のp値、対応のあるt検定)を示しました。

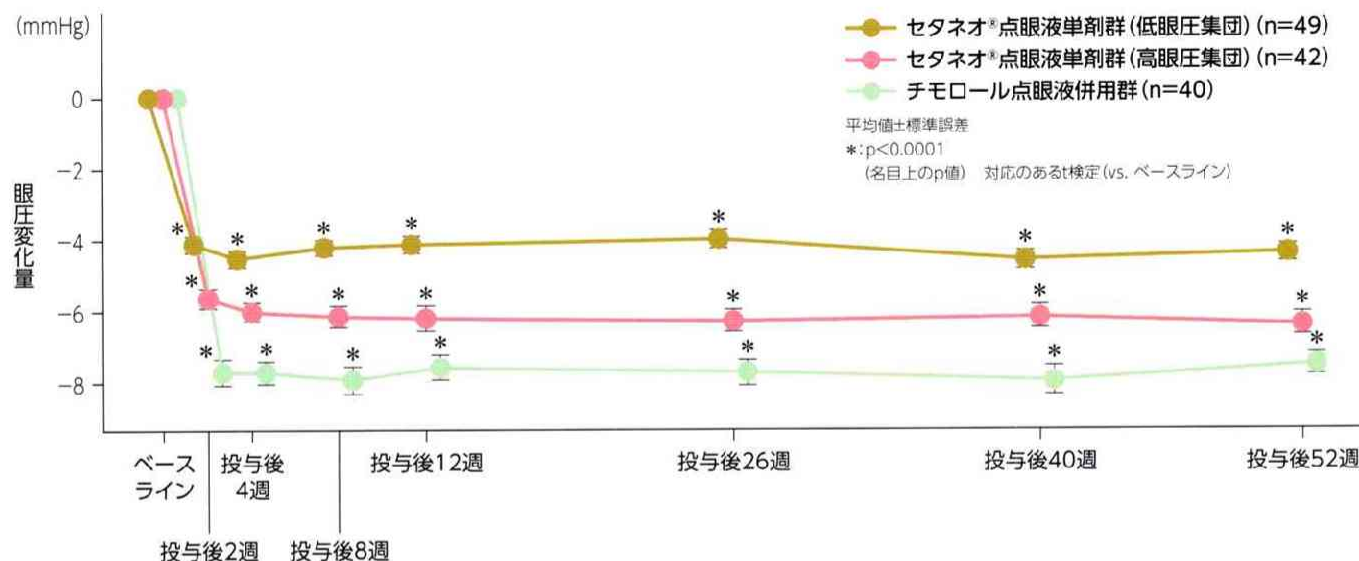
●ベースラインからの平均日中眼圧変化量(FAS)

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

平均値(標準偏差)、対応のあるt検定

チモロール点眼液の承認された用法・用量は「通常、0.25%製剤を1回1滴、1日2回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は0.5%製剤を用いて1回1滴、1日2回点眼する。」である。

● ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移 (FAS)



安全性

副作用発現率は61.1% (80/131例) で、主な副作用 (発現率2%以上) は睫毛の成長32.8% (43/131例)、結膜充血29.8% (39/131例)、眼瞼のうぶ毛変化14.5% (19/131例)、睫毛変化13.7% (18/131例)、睫毛剛毛化9.9% (13/131例)、眼瞼色素沈着8.4% (11/131例)、睫毛色素過剰4.6% (6/131例)、多毛症3.1% (4/131例)、眼刺激、点状角膜炎各2.3% (3/131例) でした。中等度の副作用として角膜炎1例が認められました。本試験においては、死亡を含む重篤な副作用はいずれの投与群でも認められませんでした。副作用による投与中止例は3例 (角膜炎1例、光視症及び眼瞼色素沈着1例、睫毛の成長1例) でした。角膜炎は加療を行い、光視症、眼瞼色素沈着及び睫毛の成長は無治療で治験中止後に回復しました。MedDRA Version 25.0.

第Ⅱ相試験(探索試験、海外データ)

AG Konstas et al. Adv Ther. 2025; published online. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03227-2> [67148]
利益相反:本研究は参天製薬株式会社から資金の支援を受け行われた。

● 試験概要

目的	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、セパタプロスト点眼液0.002% (防腐剤不含製剤) を投与したときの24時間眼圧への影響及び安全性を、ラタノプロスト点眼液0.005%と比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、評価者遮蔽、実薬対照、並行群間比較試験
対象	両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断された、又は片眼が原発開放隅角緑内障、他眼が高眼圧症と診断された患者33例 (セパタプロスト点眼液群17例、ラタノプロスト点眼液群16例) 眼圧に関する組み入れ基準は、適格性確認 (来院2) 時のすべての眼圧測定時点 (8時、12時、16時) の眼圧が少なくともいずれか一方の眼 (同一眼) が22mmHg以上であり、両眼とも34mmHg以下であったとした。
方法	最大35日間のスクリーニング期間 (最大28+7日のWashout期間を含む) 後、セパタプロスト点眼液群又はラタノプロスト点眼液群に1:1の割合で無作為に割付け、1回1滴、1日1回 (20時)、3ヵ月両眼点眼した。 ・眼圧検査はスクリーニング時、Washout時、適格性確認時 (8時、12時、16時)、ベースライン時及び6週 (前日20時、24時、4時、8時、12時、16時、20時)、投与後2週 (8時、12時)、3ヵ月時 (前日20時、24時、4時、8時、12時、16時、20時、翌日8時、14時、20時) に実施した。起床時 (8時、12時、16時、20時) にはゴールドマン圧平眼圧計測定を、就寝時 (24時、4時) にはパーキンス眼圧計測定を仰臥位で行った。
評価項目	有効性 【主要評価項目】 投与後3ヵ月における平均24時間眼圧 [平均24時間眼圧: 前夜20時における最終投与後、4時間 (24時)、8時間 (4時)、12時間 (8時)、16時間 (12時)、20時間 (16時)、24時間 (20時) の7時点の眼圧の平均] 【副次評価項目】 ・投与後6週における平均24時間眼圧 ・投与後6週及び3ヵ月における平均日中眼圧及び夜間眼圧 (平均日中眼圧: 8時、12時、16時、20時の4時点の眼圧の平均、夜間眼圧: 24時及び4時の2時点の眼圧の平均) ・投与後6週及び3ヵ月の各測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量 等 安全性 眼及び眼以外の有害事象、重篤な有害事象 (SAE)
解析計画	有効性解析対象集団はFAS (最大の解析対象集団) *とした。有効性評価眼は適格性確認時に組み入れ基準を満たし、平均日中眼圧の高い方の眼とした。平均日中眼圧が同じ場合は、右眼を有効性評価眼とした。 有効性について群間差 (セパタプロスト点眼液群-ラタノプロスト点眼液群) 及び2標本t検定を用いた95%信頼区間を示した。 ※FAS: 無作為化された患者のうち、以下に該当する患者の集団とした。 1. セパタプロスト点眼液又はラタノプロスト点眼液を少なくとも1回点眼した患者 2. 有効性評価眼についてベースライン後の眼圧測定を少なくとも1回受けた患者
Limitation	本研究の症例数は、統計的検出力の計算に基づいていない。本研究では正式な統計的仮説検証は行われなかった。安全性を含むすべての評価項目に記述統計量が用いられた。

注) 本試験で使ったセパタプロスト点眼液0.002%は防腐剤不含製剤で、本邦で承認されたセタネオ®点眼液0.002%とは異なります。

有効性評価項目として、投与後6週及び3ヵ月における平均24時間眼圧、平均日中眼圧及び夜間眼圧が検討されています。

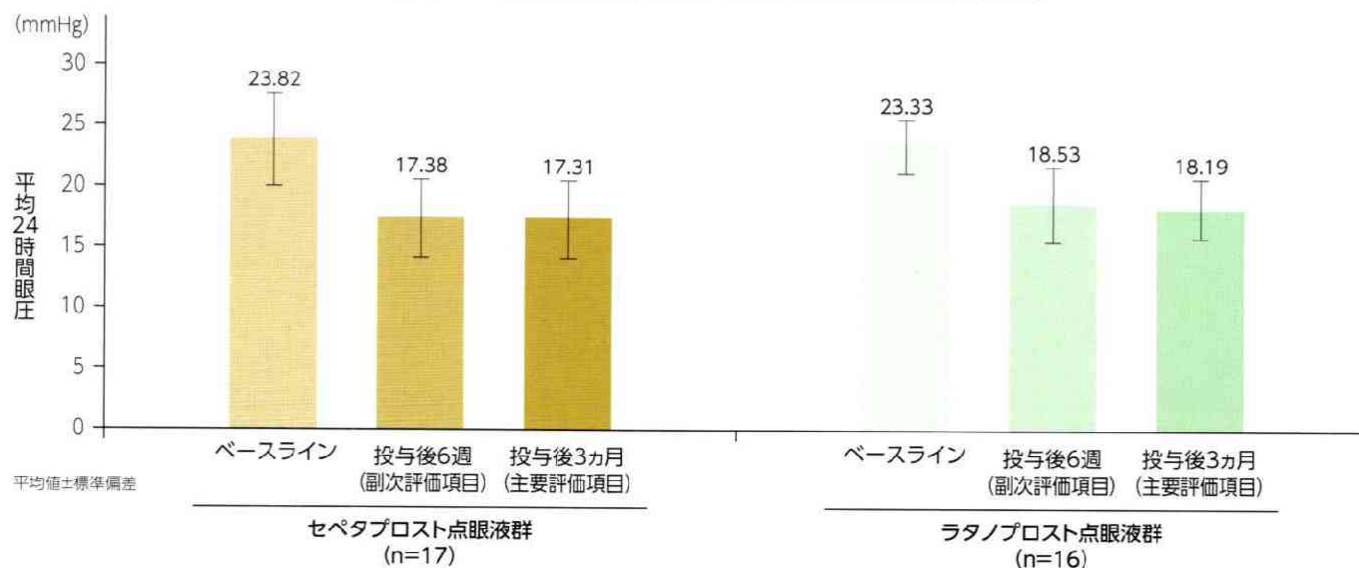
投与後3ヵ月におけるセパタプロスト点眼液群及びラタノプロスト点眼液群の平均24時間眼圧^{※1}の投与群間差^{※2}は-0.88mmHg [95%信頼区間: -2.89~1.14mmHg] でした (2標本t検定)。

また、投与後6週における投与群間差^{※2}は-1.15mmHg [95%信頼区間: -3.37~1.06mmHg] でした (2標本t検定)。

※1: 前夜20時における最終投与後、4時間 (24時)、8時間 (4時)、12時間 (8時)、16時間 (12時)、20時間 (16時)、24時間 (20時) の7時点の眼圧の平均

※2: セパタプロスト点眼液群-ラタノプロスト点眼液群

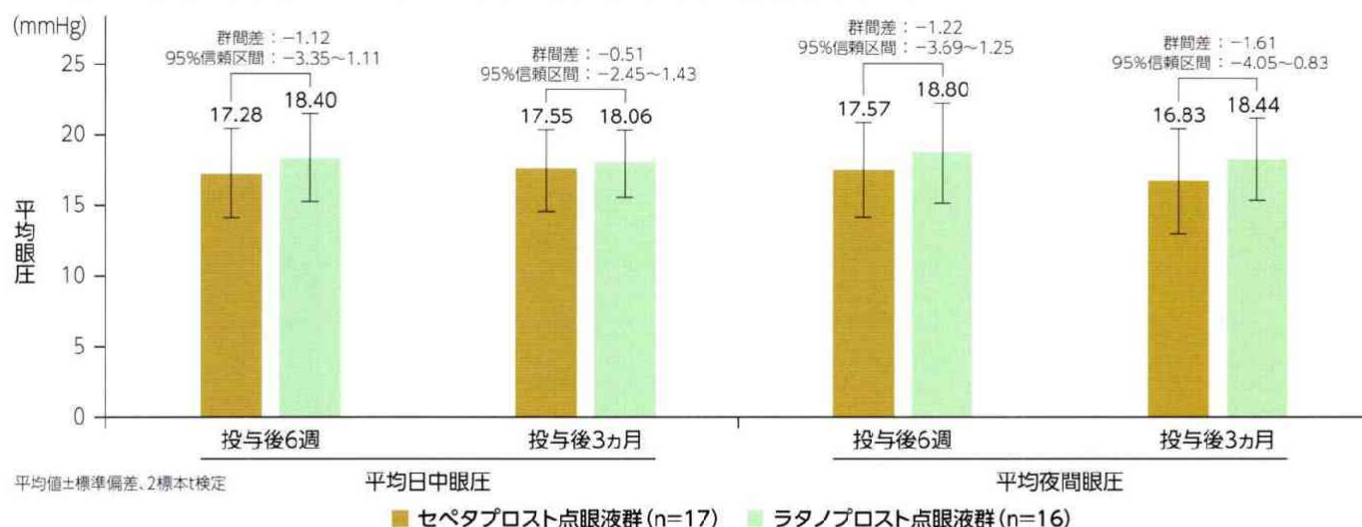
● 投与後3ヵ月及び6週における平均24時間眼圧 [主要評価項目] [副次評価項目] (FAS)



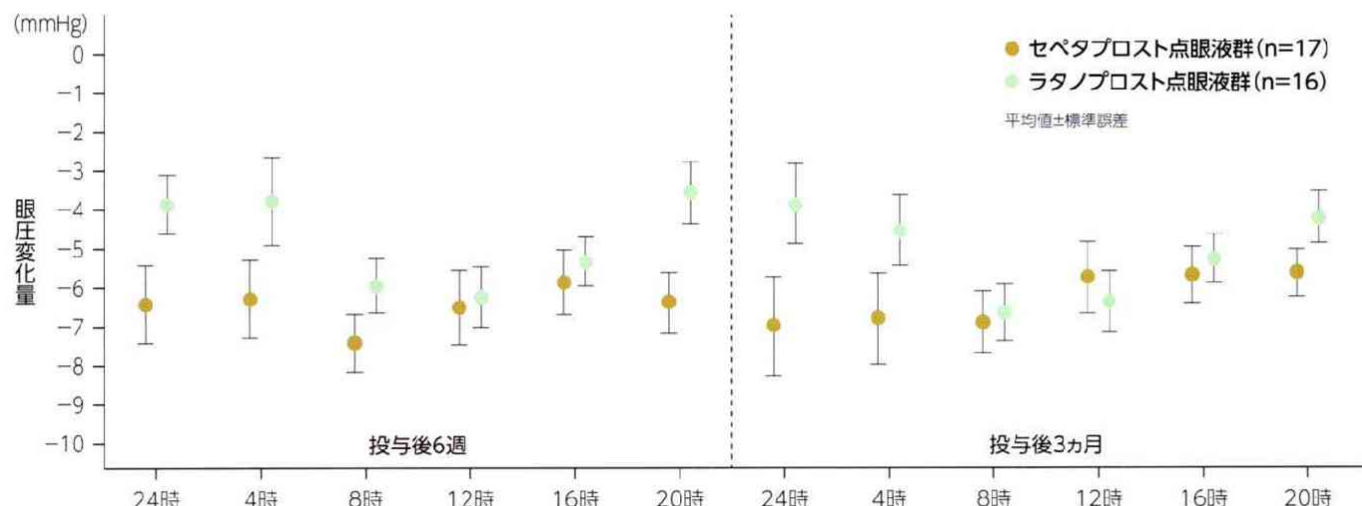
投与後6週におけるセパタプロスト点眼液群及びラタノプロスト点眼液群の平均日中眼圧^{※1}及び夜間眼圧^{※2}の投与群間差^{※3}は -1.12mmHg [95%信頼区間: $-3.35\sim 1.11\text{mmHg}$] 及び -1.22mmHg [95%信頼区間: $-3.69\sim 1.25\text{mmHg}$] でした (2標本t検定)。投与後3ヵ月における平均日中眼圧^{※1}及び夜間眼圧^{※2}の投与群間差^{※3}は -0.51mmHg [95%信頼区間: $-2.45\sim 1.43\text{mmHg}$] 及び -1.61mmHg [95%信頼区間: $-4.05\sim 0.83\text{mmHg}$] でした (2標本t検定)。

※1: 8時、12時、16時、20時の4時点の眼圧の平均 ※2: 24時及び4時の2時点の眼圧の平均 ※3: セパタプロスト点眼液群-ラタノプロスト点眼液群

● 投与後6週及び3ヵ月における平均日中眼圧及び夜間眼圧 [副次評価項目] (FAS)



● 投与後6週及び3ヵ月時におけるベースラインからの平均眼圧変化量 [副次評価項目] (FAS)



安全性

有害事象発現率はセパタプロスト点眼液群で76.5% (13/17例)、ラタノプロスト点眼液群で68.8% (11/16例) でした。主な有害事象 (発現率10%以上) はセパタプロスト点眼液群では眼充血17.6% (3/17例)、眼の異物感、眼の異常感、滴下投与部位痛各11.8% (2/17例) で、ラタノプロスト点眼液群では眼そう痒症18.8% (3/16例)、滴下投与部位痛及び眼の異常感各12.5% (2/16例) でした。死亡を含む重篤な有害事象はセパタプロスト点眼液群で11.8% (2/17例、眼以外の有害事象による死亡、変形性関節症による膝の手術各1例) に認められました。死亡は、セパタプロスト点眼液群でCOVID-19に関連した肺炎による呼吸不全1例が認められました。死亡を除いた有害事象による投与中止例はいずれの投与群でも認められませんでした。

MedDRA Version 23.1.

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

セパタプロスト点眼液

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

セタネオ®点眼液0.002%

SETANEO® ophthalmic solution

薬価基準未収載

2025年8月作成

DRUG INFORMATION

日本標準商品分類番号	871319
承認番号	30700AMX00203
承認年月	2025年8月
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	—
貯法	室温保存
有効期間	3年

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 セパタプロスト 20 μ g
添加剤	ポリソルベート80、D-マンニトール、クエン酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、エデト酸ナトリウム水和物、pH調節剤

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

囊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

PP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 μ g/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 μ g/kg/E（ヒト点眼時の5.8倍の曝露量（AUC））では黄体退化が認められた。胚・胎児への影響としては0.1 μ g/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 μ g/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。
- 本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装着している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5～10分間の間隔をあけて再装着すること。
- 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- 患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- 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。

21. 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。

22. 包装

プラスチック点眼容器：2.5mL×10本

■詳細は電子添文をご参照下さい

■電子添文の改訂にご留意下さい

製造販売元 参天製薬株式会社

大阪市北区大深町 4-20
文献請求先及び問い合わせ先
製品情報センター

セタネオ点眼液0.002%



(01)04987084010599

こちらのバーコードから電子添文をご確認いただけます。
読み取るには、電子添文閲覧アプリ「添文ナビ」が必要です。