エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.6　臨床概要　個々の試験のまとめ

参天製薬株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 2
2.7.6.1　第Ⅰ相試験（01171502） 5
2.7.6.2　第Ⅱ/Ⅲ相試験（01171503） 19
2.7.6.3　第Ⅲ相試験（01171504） 77
2.7.6.4　第Ⅲ相試験（01171506） 123
2.7.6.5　第Ⅰ/Ⅱ相試験（33-001）（参考資料） 153
2.7.6.6　前期第Ⅱ相試験（33-002）（参考資料） 176
2.7.6.7　後期第Ⅱ相試験（33-003）（参考資料） 197

Confidential

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1. 臨床試験の一覧

	試験番号（試験区分）	実施国	デザイン	投与期間 治験薬	対象（人種）	目標症例数	試験期間	資料番号
評価資料	01171502 試験（第Ⅰ相試験）	日本	オープン試験	7 日間 ・0.0025% DE-117	健康成人男性（日本人、白人）	14 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	添付資料 5.3.3.1-1
	01171503 試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）							
	第Ⅱ相試験（ステージ 1）	日本	二重盲検並行群間比較試験	4 週間 ・0.002% DE-117 ・0.0025% DE-117 ・PLA	POAG/OH（日本人）	60 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	添付資料 5.3.5.1-1
	第Ⅲ相試験（ステージ 2）		評価者盲検並行群間比較試験	4 週間 ・0.002% DE-117 ・LAT		180 例		
	01171504 試験（第Ⅲ相長期投与試験）	日本	オープン試験	52 週間 ・0.002% DE-117 ・0.002% DE-117 ＋TIM 併用	OAG/OH（日本人）	120 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	添付資料 5.3.5.2-1 5.3.5.2-3
	01171506 試験（第Ⅲ相 LAT からの切替試験）	日本	LAT からの切替オープン試験	4 週間 ・0.002% DE-117	POAG/OH（日本人）	30 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	添付資料 5.3.5.2-2
参考資料	33-001 試験（第Ⅰ/Ⅱ相試験）	アメリカ	評価者盲検並行群間比較試験	4 週間 ・0.003% DE-117 ・0.01% DE-117 ・0.03% DE-117 ・0.003% DE-117 ＋TAF 併用 ・0.01% DE-117 ＋TAF 併用 ・0.03% DE-117 ＋TAF 併用 ・TAF ・PLA	POAG/OH（非日本人）	120 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	添付資料 5.3.5.1-2
	33-002 試験（前期第Ⅱ相試験）	アメリカ	評価者盲検並行群間比較試験	4 週間 ・0.0003% DE-117 ・0.001% DE-117 ・0.002% DE-117 ・0.003% DE-117 ・LAT ・PLA	POAG/OH（非日本人）	90 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	添付資料 5.3.5.1-3
	33-003 試験（後期第Ⅱ相試験）	アメリカ	評価者盲検並行群間比較試験	3 ヵ月 ・0.0012% DE-117 ・0.0016% DE-117 ・0.002% DE-117 ・0.0025% DE-117 ・0.003% DE-117 ・LAT	POAG/OH（非日本人）	180 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	添付資料 5.3.5.1-4

PLA：プラセボ点眼液
LAT：0.005% ラタノプロスト点眼液
TIM：0.5% チモロール点眼液
TAF：0.0015% タフルプロスト点眼液
POAG：原発開放隅角緑内障
OAG：開放隅角緑内障
OH：高眼圧症

Confidential

表 2.7.6-2. 個々の試験のまとめで用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANCOVA	Analysis of Covariance（共分散分析）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	Area under concentration-time curve（濃度-時間曲線下面積）
AUC_{inf}	AUC extrapolated to infinity（投与後 0-無限大時間の濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}8h}$	AUC computed to 8h（投与後 0-8 時間の濃度-時間曲線下面積）
BLQ	Below the lower limit of quantitation（定量下限未満）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
DE-117	オミデネパグ イソプロピル
DE-117 点眼液	有効成分としてオミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液
DNA	Deoxyribonucleic Acid（デオキシリボ核酸）
FAS	Full Analysis Set (FAS)（最大の解析対象集団）
HBs 抗原	Hepatitis B virus surface antigen（B 型肝炎表面抗原）
hCG	Human chorionic gonadotropin（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）
HCV 抗体	Hepatitis C virus antibody（C 型肝炎ウイルス抗体）
HIV 抗体	Human immunodeficiency virus antibody（ヒト免疫不全ウイルス抗体）
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
IOP	Intraocular Pressure（眼圧）
ITT	Intention-to-treat
LLT	Lowest level term（下層語）
LOCF	Last Observation Carried Forward（最終観察値をそれ以降の値に外挿する方法）
MedDRA	The Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH で開発された国際医学用語集）
MMRM	Mixed Effect Model for Repeated Measures（繰り返し測定混合効果モデル）
PGx	Pharmacogenomics（ファーマコゲノミクス）
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
PT	Preferred Term（基本語）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
TdP	Torsades de pointes（倒錯型心室頻拍）
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）

Confidential

表 2.7.6-2. 個々の試験のまとめで用いた略語一覧（続き）

略語又は用語	略さない表現又は定義
対照薬	治験において比較の対照として用いられる薬剤
治験薬	治験依頼者から提供する被験薬、導入期用点眼液及び対照薬
被験薬	有効性及び安全性評価の対象とされる薬剤（DE-117 点眼液）

2.7.6.1 第Ⅰ相試験（01171502）

添付資料 5.3.3.1-1

治験の表題：A Pharmacokinetic Study of DE-117 Ophthalmic Solution in Healthy Adult Male Subjects - Phase I Study -	
治験責任医師：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]	
公表文献：なし	
治験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第Ⅰ相

2.7.6.1.1 治験方法の概略

（1） 目的

健康成人男性を対象として 0.0025% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間点眼）の安全性及び血漿中薬物動態について検討する。

（2） 治験方法

健康成人男性を対象に 2～30 日間のスクリーニング期の後、点眼期に移行し 0.0025% DE-117 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間両眼点眼し安全性及び血漿中薬物動態を検討した。

（3） 被験者数

14 例（日本人：7 例、白人：7 例）

【設定根拠】

一般的に、第Ⅰ相試験での安全性評価例数として 6 例/群が設定されている。本治験では、中止例も考慮し、各人種の例数は 7 例とした。

（4） 診断及び主な組入れ基準

1） 対象

健康成人男性志願者（日本人及び白人）

Confidential

2） 主な選択基準

i) 同意取得時

1. 年齢：20～35 歳
2. 性別：男性
3. 日本人（両親が日本人で日本国内で出生）及び白人（両親が白人で日本国外で出生）

ii) スクリーニング期中

4. 両眼の中心角膜厚が 480 μm 以上 600 μm 以下

3） 主な除外基準

i) 同意取得時

1. 重篤な眼疾患、循環器疾患、呼吸器疾患、肝胆道系疾患、消化器疾患、泌尿器疾患、腎疾患、内分泌疾患、免疫疾患、悪性腫瘍、代謝疾患、精神神経系疾患等の既往がある
2. 眼疾患、循環器疾患、呼吸器疾患、肝胆道系疾患、消化器疾患、泌尿器疾患、腎疾患、内分泌疾患、免疫疾患、悪性腫瘍、代謝疾患、精神神経系疾患等を有する
3. TdP に対するその他の危険因子の既往歴がある（例えば、心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴）
4. 薬物アレルギーの既往又は特異体質がある
5. アルコール又は薬物依存者（常用している薬物があるものを含む）
6. 治験薬点眼前 2 日以内から治験期間中にアルコールを摂取又は喫煙する
7. 治験薬点眼前 7 日以内から治験期間中に過度の運動をした、もしくはする予定がある
8. 治験薬点眼前 7 日以内から治験期間中に薬剤（一般用医薬品を含む）を使用した、もしくはする予定がある
9. 治験薬点眼前 7 日以内から治験期間中に非薬物治療を実施した、もしくはする予定がある
10. 治験薬点眼前 4 ヵ月以内から治験期間中に献血をした、もしくはする予定がある
11. 治験薬点眼前 4 ヵ月以内から治験期間中に他の臨床試験に参加し、試験薬の投与を受けた、もしくは受ける予定がある
12. 内眼手術・眼のレーザー治療歴又は眼外傷の既往がある

Confidential

ii) スクリーニング期中

13. 検査・観察で臨床的に異常が認められる

14. 標準体重〔 (身長-100) ×0.9〕の 80～120%の範囲を超える（小数点第 1 位を四捨五入）

15. 血清学的検査（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒血清反応）のいずれかが陽性

16. 矯正視力が 1.0 未満

iii) 入院日（治験薬点眼開始前々日）

17. スクリーニング前の同意取得時に確認した内容に抵触する

（5） 投与方法

1） 治験薬剤

0.0025% DE-117 点眼液（製造番号：D01171502-1）

2） 用法・用量

0.0025% DE-117 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（9 時）、両眼点眼

3） 投与期間

0.0025% DE-117 点眼液：7 日間

4） 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1. 検査・観察スケジュール

	スクリーニング期	点眼期																
	点眼前30日～点眼前々日第-2日[1)]（入院日）	点眼前日第-1日	第1日、第3日、第7日							第2日、第4~6日							第8日（退院）
標準時刻	－	9	8	9	10	11	13	17	21	8	9	10	11	13	17	21	9
点眼後経過時間			-1	0	1	2	4	8	12	-1	0	1	2	4	8	12	
治験薬点眼				X							X						
食事[2)]	X	X	X							X							X
文書同意	X[3)]																
被験者背景	X	X															
細隙灯顕微鏡検査[4)]	X		X			X			X	X						X	X
視力検査[4)]	X		X			X			X	X						X	X
屈折度測定[4)5)]			X			X			X								X
眼圧測定[4)]	X	X[6)]		X[7)]	X	X	X	X	X		X[7)]	X	X	X	X	X	X
中心角膜厚測定[4)]	X		X							X							X
瞳孔径測定[4)5)8)]			X			X			X								X
前房蛋白測定[4)5)]			X			X			X								X
前眼部写真撮影[4)5)]			X		X	X	X	X	X								X
眼底検査[9)]	X	X[10)]															X
身長・体重	X																
血圧・脈拍数測定[4)]	X		X							X							X
12誘導心電図[4)]	X		X	X[11)]				X		X	X[11)]				X		X
採血 臨床検査	X		X[12)13)]														X
採血 血漿中薬物動態[4)]			X	X[14)]		X	X	X									
尿検査	X		X[12)13)]														X
有害事象			X														

1) 点眼前々日（第-2日）の17時までに入院する
2) 第-1日の朝食・昼食・夕食はそれぞれ、9時の眼圧測定まで、11時の眼圧測定終了から13時の眼圧測定開始まで、17時の眼圧測定終了から21時の眼圧測定開始までに摂る。第1日～第7日の朝食・昼食・夕食はそれぞれ、点眼まで、点眼後2時間の検査・観察終了から点眼後4時間の検査・観察開始まで、点眼後8時間の検査・観察終了から点眼後12時間の検査・観察開始までに摂る。第8日は検査・観察終了後に摂る。スクリーニング期は点眼前々日（第-2日）のみ適切な時間に摂る
3) スクリーニング期の検査・観察を点眼前々日（第-2日）と別日に実施した場合には、点眼前々日（第-2日）にも実施する
4) 第1日～第7日の検査・観察は点眼を基点とし、点眼後経過時間-1時間は点眼までに、点眼後経過時間○時間は点眼後○時間に実施する
5) 右眼のみ実施する
6) 9時、10時、11時、13時、17時、21時に測定する
7) 点眼前に測定する
8) 前眼部写真を用いて測定する
9) 無散瞳下で実施する
10) スクリーニング期の検査を点眼前々日（第-2日）に実施した場合は、点眼前日（第-1日）のデータとして使用可能とする
11) 第1日、第3日、第7日は点眼後30分の採血直後に実施する。第2日、第4～6日は点眼後30分に実施する
12) 朝食前に実施する
13) 第1日のみ実施する
14) 点眼後5分、15分、30分、1時間に採血する

Confidential

5） 併用薬及び併用療法

i) 併用禁止薬

治験薬点眼前 7 日以内から治験期間中は他の薬剤（市販薬を含む）の使用を禁止した。ただし、やむを得ず、他の薬剤を使用した場合、治験責任医師又は治験分担医師はその内容〔薬剤名、投与経路、投与眼（点眼の場合）、用法・用量、使用目的、投与期間〕について確認することとした。

ii) 併用可能薬

該当なし

iii) 併用禁止療法

治験薬点眼前 7 日以内から治験期間中は非薬物治療を禁止した。ただし、やむを得ず、非薬物治療を行った場合、治験責任医師又は治験分担医師はその内容〔療法名、処置眼（眼の場合）、処置目的、処置期間〕について確認することとした。

iv) 併用可能療法

該当なし

（6） 評価基準

1） 安全性

- 有害事象及び副作用
- 眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、屈折度測定、眼圧測定、中心角膜厚測定、瞳孔径測定、前房蛋白測定、前眼部写真撮影、眼底検査）
- バイタルサイン（血圧・脈拍数）
- 12 誘導心電図
- 臨床検査値

2） 薬物動態

- 血漿中薬物動態

Confidential

（7） 統計手法

1） 解析対象集団

i) 安全性解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回点眼し、安全性に関する何らかの情報が得られている被験者を対象とした。

ii) 薬物動態解析対象集団

治験薬を点眼し、解析可能な薬物動態データを有する被験者を対象とした。

2） 安全性の解析

i) 有害事象

治験薬点眼開始第 1 日から治験薬点眼終了翌日（第 8 日）又は治験中止時までに発現した有害事象及び副作用について、人種別に各事象の発現例数と発現率を集計した。また、全体の発現率について集計した。なお、症例報告書に記載された全ての有害事象は、MedDRA (Ver.18.1) の適切な下層語 (LLT) に読み替え、基本語 (PT) と器官別大分類 (SOC) で表示した。

ii) 眼科的検査

データの特性に応じて各項目について、人種別、各検査・観察時点別に測定値及びベースラインからの変化について要約した。各項目について、異常が見られた被験者の一覧表を作成した。なお、治験薬点眼前日（第－1 日）又は治験薬点眼開始第 1 日の点眼前のデータをベースラインとした。

iii) バイタルサイン（血圧・脈拍数）・心電図

血圧及び脈拍数について、人種別に各検査・観察時点ごとの測定値と変化量を要約した。各項目について、異常が見られた被験者の一覧表を作成した。なお、治験薬点眼開始第 1 日の点眼前のデータをベースラインとした。

iv) 臨床検査値

データの特性に応じて各項目について、人種別、各検査・観察時点別に測定値及びベースラインからの変化について要約した。各項目について、異常が見られた被験者の一覧表を作成した。なお、治験薬点眼開始第 1 日の点眼前のデータをベースラインとした。

3） 薬物動態の解析

オミデネパグについて血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$）の記述統計量を算出した。測定値が定量下限未満の場合には、BLQ (Below low limit of quantification) と表示し、その値を「0」として取扱い記述統計量を算出した。

2.7.6.1.2 結果の要約

（1） 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.1-2 に示した。

計 43 例の文書同意を得た。最初の症例の同意取得は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に得、最終の症例の観察は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

治験中止例は 0 例で、治験完了例は 14 例であった。

表 2.7.6.1-2. 症例の内訳

	日本人（N=7）	白人（N=7）	合計
文書同意			43
安全性解析対象集団	7 (100%)	7 (100%)	14 (100%)
薬物動態解析対象集団	7 (100%)	7 (100%)	14 (100%)
治験完了例	7 (100%)	7 (100%)	14 (100%)
治験中止例	0	0	0

添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.1.1 より引用

（2） 解析対象集団

安全性解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。

薬物動態解析は薬物動態解析対象集団を対象として実施した。

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団の内訳を表 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-1 に示した。なお、解析より除外された症例はなかった。

Confidential

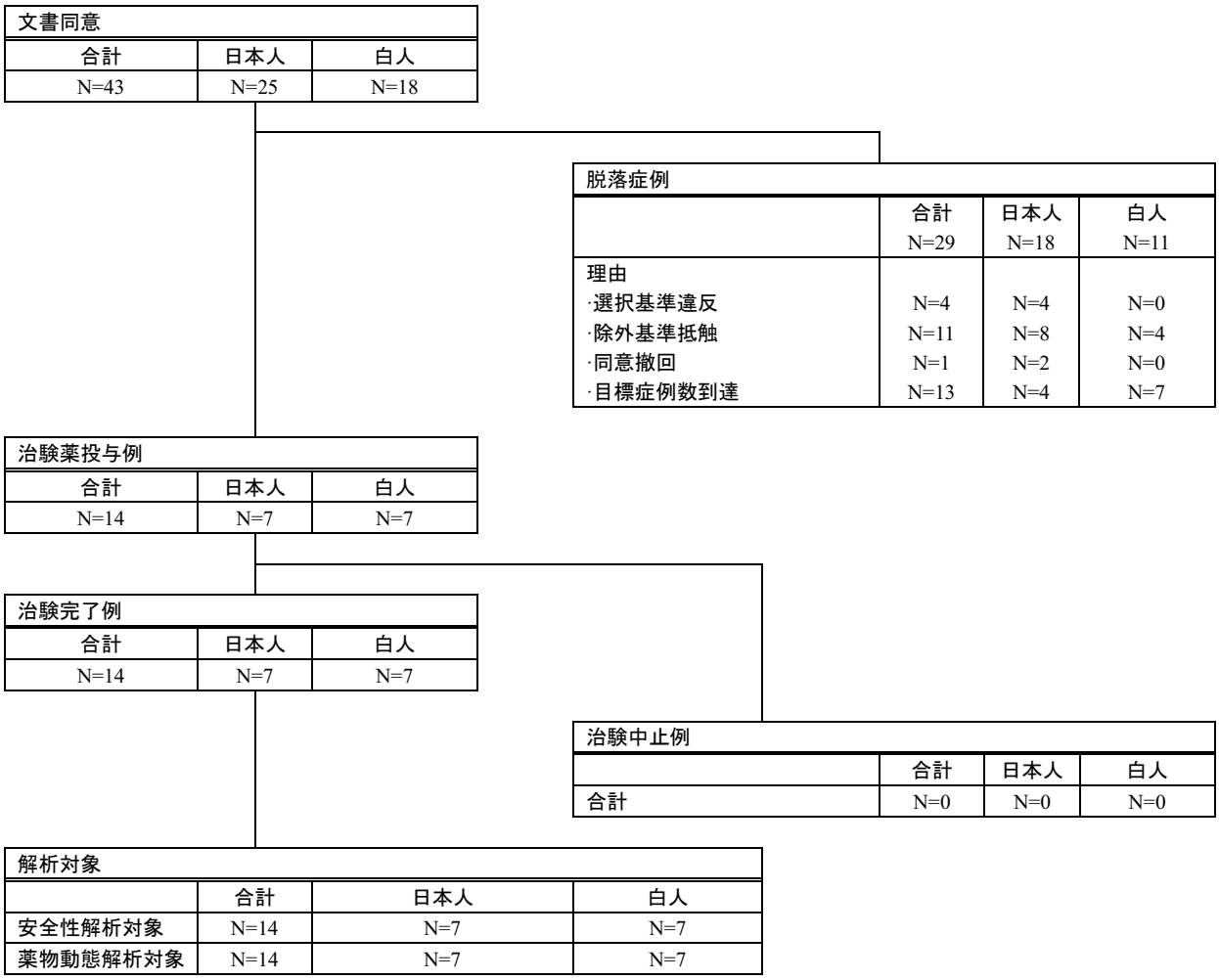


図 2.7.6.1-1. 安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団の内訳

Confidential

（3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を、表 2.7.6.1-3 に示した。人種以外のいずれの背景因子に関しても、薬効評価に影響を及ぼす群間の不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.1-3. 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	合計 (N=14)
組入れ時の年齢（歳）			
n	7	7	14
平均値（標準偏差）	29.6 (4.6)	29.9 (3.2)	29.7 (3.8)
中央値	31.0	31.0	31.0
最小値,最大値	22, 34	26, 34	22, 34
性別			
男	7 (100%)	7 (100%)	14 (100%)
人種			
日本人	7 (100%)	0	7 (50.0%)
白人	0	7 (100%)	7 (50.0%)
民族			
非ヒスパニック/非ラテン	7 (100%)	7 (100%)	14 (100%)
虹彩色			
青/灰	0	1 (14.3%)	1 (7.1%)
青/灰 薄茶	0	1 (14.3%)	1 (7.1%)
緑	0	1 (14.3%)	1 (7.1%)
緑 薄茶	0	3 (42.9%)	3 (21.4%)
茶	7 (100%)	1 (14.3%)	8 (57.1%)

添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.1.2 より引用

（4） 安全性

1） 有害事象及び副作用

有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.6.1-4 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示した。

日本人及び白人に認められた有害事象は、それぞれ 14.3%（1/7 例）及び 42.9%（3/7 例）であり、それらはすべて副作用（治験薬との因果関係ありと判断された有害事象）と判断された。その内訳は、日本人において結膜充血 14.3%（1/7 例）、ALT 増加 14.3%（1/7 例）及び AST 増加 14.3%（1/7 例）、白人において結膜充血 28.6%（2/7 例）及び羞明 28.6%（2/7 例）であった。重症度はいずれも軽度であり、全ての有害事象は無処置にて回復した。

重篤有害事象及び有害事象のため治験薬の投与中止に至った症例は認められなかった。

表 2.7.6.1-4. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（安全性解析対象集団）

	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	合計 (N=14)
有害事象	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
重篤な有害事象	0	0	0
副作用	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
重篤な副作用	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0
眼の有害事象	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
重篤な有害事象	0	0	0
副作用	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
重篤な副作用	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0
眼以外の有害事象	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
重篤な有害事象	0	0	0
副作用	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
重篤な副作用	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0

添付資料 5.3.3.1-1　Table 14.2.1.1 より引用

表 2.7.6.1-5. 有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	合計 (N=14)
眼障害	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
結膜充血	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
羞明	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 18.1.
添付資料 5.3.3.1-1　Table 14.2.1.2 より引用

表 2.7.6.1-6. 副作用の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	合計 (N=14)
眼障害	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (28.6%)
結膜充血	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (21.4%)
羞明	0	2 (28.6%)	2 (14.3%)
臨床検査	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3%)	0	1 (7.1%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 18.1.
添付資料 5.3.3.1-1　Table 14.2.1.4 より引用

2） 眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、屈折度測定、眼圧測定、中心角膜厚測定、瞳孔径測定、前房蛋白測定、前眼部写真撮影、眼底検査）、バイタルサイン（血圧・脈拍数）、12 誘導心電図

眼科的検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価から特筆すべき安全性情報は同定されなかった。

医学専門家（眼科医）による前眼部写真を用いた結膜充血の評価より、臨床的意義のある結膜充血の経時変化は認められなかった。

眼圧降下降作用は治験薬投与後 2 時間より認められ、投与後 3 日に定常状態に達した。治験薬投与後 7 日の平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は日本人及び白人それぞれで、右眼が 5.30±1.41 mmHg 及び 5.17±1.80 mmHg、左眼が 4.54±1.42 mmHg 及び 5.64±1.62 mmHg であった。

3） 臨床検査値

個々の症例のいくつかの検査値について基準範囲外の値が見られたものの、日本人被験者 1 例（被験者識別コード：1171-01-03）に発現した副作用（AST 上昇及び ALT 上昇）以外に、特筆すべき安全性情報は同定されなかった。なお、本副作用はいずれも投与終了後無処置にて速やかに回復した。

（5） 薬物動態

1） 血漿中薬物動態

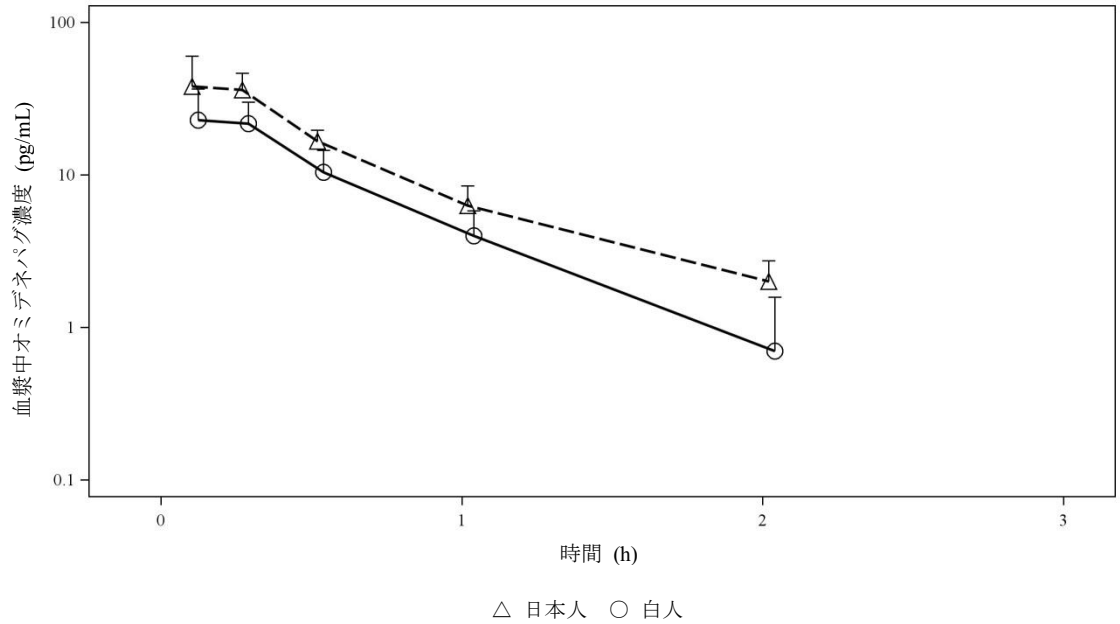
0.0025% DE-117 点眼液の反復点眼 1 日目、3 日目及び 7 日目における、活性本体であるオミデネパグの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-7 に示した。

0.0025% DE-117 点眼液投与後の日本人及び白人の血漿中オミデネパグ濃度の T_{max} はそれぞれ 0.1547～0.2262 時間及び 0.1547～0.1786 時間、C_{max} は 37.5286～41.5000 pg/mL 及び 27.2143～33.3143 pg/mL、$T_{1/2}$ は 0.4860～0.4935 時間及び 0.3864～0.5261 時間、$AUC_{0\text{-}8h}$ は 24.3000～26.1286 pg·h/mL 及び 15.3200～19.8143 pg·h/mL、AUC_{inf} は 23.8000～25.6429 pg·h/mL 及び 15.8020～20.0167 pg·h/mL であった。

採血は投与前及び投与後 5、15、30、60、120、240 及び 480 分に実施し、全ての測定日（反復点眼 1 日目、3 日目及び 7 日目）の投与前、投与後 240 分及び 480 分における血漿中オミデネパグ濃度は定量下限未満 (< 1.00 pg/mL) を示した。

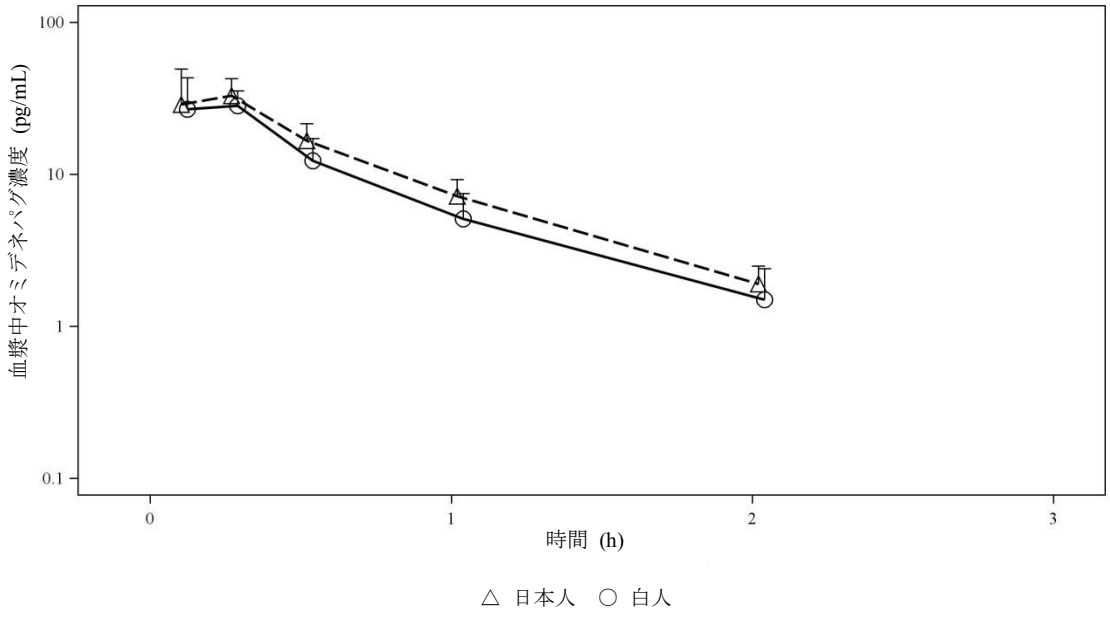
以上より、日本人及び白人に DE-117 点眼液を点眼した場合の血漿中オミデネパグは、投与後速やかに消失し、反復投与後も蓄積はないことが確認された。

なお、血漿中オミデネパグ濃度が定量下限未満 (< 1.00 pg/mL) を示した測定時点は、計算上 0 と取扱い、図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3 中には表示していない。



各値は 7 例の平均値+標準偏差
投与前、投与後 240 分及び 480 分における血漿中オミデネパグ濃度は定量下限未満 (< 1.00 pg/mL)
添付資料 5.3.3.1-1 Figure 14.3.1 より引用

図 2.7.6.1-2. 反復点眼 1 日目におけるオミデネパグの平均血漿中濃度推移



各値は 7 例の平均値+標準偏差
投与前、投与後 240 分及び 480 分における血漿中オミデネパグ濃度は定量下限未満 (< 1.00 pg/mL)
添付資料 5.3.3.1-1 Figure 14.3.1 より引用

図 2.7.6.1-3. 反復点眼 7 日目におけるオミデネパグの平均血漿中濃度推移

表 2.7.6.1-7. オミデネパグの血漿中薬物動態パラメータ

項目	測定時期		日本人	白人	合計
C_{max} (pg/mL)	Day 1	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	41.5000 (20.0656)	27.2143 (10.1729)	34.3571 (16.9864)
		中央値	33.1000	29.7000	31.9000
		最小値,最大値	24.6000, 82.1000	12.1000, 38.2000	12.1000, 82.1000
	Day 3	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	38.8000 (15.1304)	32.2143 (17.5251)	35.5071 (16.0962)
		中央値	33.6000	32.3000	32.9500
		最小値,最大値	20.1000, 64.7000	9.1000, 59.9000	9.1000, 64.7000
	Day 7	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	37.5286 (15.5231)	33.3143 (11.8101)	35.4214 (13.4302)
		中央値	34.0000	33.7000	33.8500
		最小値,最大値	13.5000, 60.4000	13.9000, 53.9000	13.5000, 60.4000
$AUC_{0\text{-}8h}$ (pg·h/mL)	Day 1	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	26.1286 (5.6818)	15.3200 (4.6668)	20.7243 (7.5103)
		中央値	26.5000	16.3000	20.2000
		最小値,最大値	19.7000, 34.2000	8.8000, 21.0000	8.8000, 34.2000
	Day 3	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	24.3000 (6.2156)	19.4571 (8.2941)	21.8786 (7.4763)
		中央値	23.9000	17.8000	21.6500
		最小値,最大値	14.2000, 31.5000	11.0000, 35.6000	11.0000, 35.6000
	Day 7	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	25.0143 (6.6031)	19.8143 (4.8316)	22.4143 (6.1789)
		中央値	27.0000	18.4000	22.7500
		最小値,最大値	12.0000, 30.8000	13.7000, 27.6000	12.0000, 30.8000
AUC_{inf} (pg·h/mL)	Day 1	n	7	5	12
		平均値（標準偏差）	25.6429 (5.6193)	15.8020 (4.7496)	21.5425 (7.1487)
		中央値	26.4000	16.7000	20.1500
		最小値,最大値	19.2000, 33.6000	8.6100, 20.4000	8.6100, 33.6000
	Day 3	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	23.8000 (6.1030)	19.0571 (8.0961)	21.4286 (7.3143)
		中央値	23.3000	17.3000	21.1000
		最小値,最大値	13.9000, 30.9000	10.8000, 34.9000	10.8000, 34.9000
	Day 7	n	7	6	13
		平均値（標準偏差）	24.4857 (6.4323)	20.0167 (4.8118)	22.4231 (5.9759)
		中央値	26.4000	19.5000	23.6000
		最小値,最大値	11.8000, 30.2000	13.7000, 27.0000	11.8000, 30.2000
T_{max} (h)	Day 1	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	0.1547 (0.0891)	0.1786 (0.0891)	0.1667 (0.0865)
		中央値	0.0833	0.2500	0.1667
		最小値,最大値	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500
	Day 3	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	0.2262 (0.0630)	0.1547 (0.0891)	0.1905 (0.0829)
		中央値	0.2500	0.0833	0.2500
		最小値,最大値	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500
	Day 7	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	0.2024 (0.0813)	0.1786 (0.0891)	0.1905 (0.0829)
		中央値	0.2500	0.2500	0.2500
		最小値,最大値	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500	0.0833, 0.2500

表 2.7.6.1-7. オミデネパグの血漿中薬物動態パラメータ（続き）

項目	測定時期		日本人	白人	合計
$T_{1/2}$ (h)	Day 1	n	7	5	12
		平均値（標準偏差）	0.4935 (0.0994)	0.3864 (0.1616)	0.4488 (0.1339)
		中央値	0.4537	0.3880	0.4407
		最小値,最大値	0.3907, 0.6661	0.2160, 0.6251	0.2160, 0.6661
	Day 3	n	7	7	14
		平均値（標準偏差）	0.4860 (0.0443)	0.4765 (0.1447)	0.4813 (0.1029)
		中央値	0.5001	0.4555	0.4896
		最小値,最大値	0.4163, 0.5476	0.2204, 0.6588	0.2204, 0.6588
	Day 7	n	7	6	13
		平均値（標準偏差）	0.4911 (0.0691)	0.5261 (0.0946)	0.5072 (0.0803)
		中央値	0.4727	0.5189	0.5018
		最小値,最大値	0.3799, 0.5809	0.4010, 0.6773	0.3799, 0.6773

薬物動態パラメータが算出されていない被験者のデータは平均値及び標準偏差の計算に含めなかった
添付資料 5.3.3.1-1　Table 14.3.2 より引用

2.7.6.1.3　結論

0.0025% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、1 週間点眼）は日本人及び白人の健康成人男性志願者において安全性、忍容性に問題がなく、1 週間の反復投与後に DE-117 の活性本体であるオミデネパグの血漿中の蓄積はないことが示された。また、安全性及び薬物動態プロファイルに、日本人と白人の差異はないことが確認された。

2.7.6.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験（01171503）

添付資料 5.3.5.1-1

治験の表題：DE-117 点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした臨床試験－第Ⅱ/Ⅲ相－	
治験責任医師：[redacted] 他計 39 名	
治験実施施設：[redacted] 他計 39 医療機関	
公表文献：なし	
治験期間：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：第Ⅱ/Ⅲ相

2.7.6.2.1 治験方法の概略

（1） 目的

ステージ 1：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の眼圧下降作用及び安全性についてプラセボ点眼液を対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討する。また、DE-117 点眼液の有効性に関する用量反応性についても検討し、至適濃度を決定する。

ステージ 2：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における DE-117 点眼液のステージ 1 で決定した至適濃度（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）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多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験により検証する。また、DE-117 点眼液の安全性についても確認する。

（2） 治験方法

ステージ 1：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の Washout 期の後、置換ブロック法により 3 群（0.002% DE-117 点眼液、0.0025% DE-117 点眼液、プラセボ点眼液）に無作為に割付け、二重盲検下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼し、DE-117 点眼液の眼圧下降作用及び安全性について検討した。また、DE-117 点眼液の有効性に関する用量反応性についても検討し、至適濃度を決定した。

ステージ 2：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の Washout 期の後、置換ブロック法により 2 群（0.002% DE-117 点眼液、0.005% ラタノプロスト点眼液）に無作為に割付け、評価者盲検下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼し、DE-117 点眼液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。また、DE-117 点眼液の安全性についても確認した。

（3） 被験者数

ステージ 1 目標症例数：60 例（各群 20 例）

【設定根拠】

アメリカで実施した 33-002 及び 33-003 試験におけるプラセボ群、本剤 0.002%群及び 0.0025%群の併合した標準偏差は 3.0 mmHg であった。日中眼圧のベースラインからの変化量について本剤各群とプラセボ群の群間差を 4.0 mmHg、標準偏差を 3.0 mmHg と仮定すると、本剤群のプラセボ群に対する優越性を 90%の検出力で検出するために必要な被験者数は 1 群 16 例となる（有意水準両側 0.025、Bonferroni 法）。眼圧についてベースライン後の評価がなく脱落する被験者を 20%と仮定し、無作為化例を全体で 60 例（各群 20 例）と設定した。

ステージ 2 目標症例数：180 例（各群 90 例）

【設定根拠】

ステージ 1 の平均日中眼圧における投与 4 週時のベースラインからの変化量で、本剤 0.002%群の標準偏差は約 2.85 mmHg、3 群を併合した場合の標準偏差は約 2.60 mmHg であった。より大きい標準偏差である 2.85 mmHg に基づき必要症例数を設定することとした。標準偏差 2.9 mmHg、有意水準両側 0.05、検出力 90%、非劣性マージン 1.5 mmHg のもとでの必要症例数は 1 群 80 例となる。眼圧についてベースライン後の評価がなく脱落する被験者を約 10%と仮定して無作為化被験者数を 180 例（各群：90 例）と設定した。

（4） 診断及び主な組入れ基準

1） 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

2） 主な選択基準

i) 同意取得時

1. 両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症
2. 年齢：20 歳以上
3. 性別：不問

ii) Washout 期開始時

4. 両眼の矯正視力が 0.2 以上

5. 両眼の隅角が Shaffer の分類で 2 以上
6. 両眼の中心角膜厚が 480 μm 以上 600 μm 以下

iii) Washout 期終了時

7. 少なくともいずれか一方の眼圧がすべての測定時点において 22 mmHg 以上、両眼とも 34 mmHg 以下

3） 主な除外基準

i) Washout 期開始時

1. 治験期間中に視野障害が進行するおそれがある
2. 高度の視野障害（例えば Humphrey 視野計の平均偏差が-12 dB 未満）を有する
3. 圧平眼圧計による正確な眼圧測定を妨げる可能性のある何らかの角膜の異常又はその他の疾患を有する
4. 虹彩炎又はぶどう膜炎の既往を有する
5. 活動性の外眼部疾患、眼あるいは眼瞼の炎症、感染症を有する
6. 黄斑浮腫、網膜はく離、糖尿病網膜症の既往あるいは治験期間中に進行するおそれのある網膜疾患を有する
7. 角膜屈折矯正手術の既往を有する
8. 緑内障に対する観血的手術（レーザー治療を含む）の既往を有する
9. Washout 期開始前 90 日以内に前眼部又は内眼の手術（緑内障以外）の既往を有する
10. 重度の眼外傷の既往を有する
11. 治験期間中に使用する予定の薬剤〔塩化ベンザルコニウム、点眼麻酔薬、フルオレセイン、ラタノプロスト点眼液（ステージ 2 のみ）等〕に対し、薬物アレルギーの既往を有する
12. 治験期間中に併用禁止薬の使用又は併用禁止療法を施行する予定がある
13. 治療期開始 1 週間前より治験期間中を通じて、コンタクトレンズの装用を必要とする
14. 過去に DE-117 点眼液の治験又は本試験のステージ 1（ステージ 2 のみ）に参加したことがある（ただし、治験薬を点眼しなかった患者は可とする）
15. 他の臨床試験に参加している、又は Washout 期開始前 90 日以内に参加し試験薬の投与を受けた

16. 妊婦、授乳中、妊娠している可能性（例えば妊娠検査が陽性）がある、治験期間中に妊娠を希望する又は治験期間中に適切な避妊が行えない女性

ii) Washout 期間中又は Washout 期終了時

17. 安全性上不適格と判断される疾患を有する（重度の循環器疾患、呼吸器疾患、肝・胆道系疾患、消化器疾患、泌尿器疾患、腎疾患、血液疾患、内分泌疾患、免疫疾患、悪性腫瘍等）

18. アルコール、薬物（フェンサイクリジン、コカイン、覚醒剤、大麻、モルヒネ）の乱用又は依存している

（5） 投与方法

1） 治験薬剤

ステージ 1：

0.002% DE-117 点眼液〔製造番号: C020401（表示製造番号:D01171503-1）〕

0.0025% DE-117 点眼液〔製造番号: C020501（表示製造番号:D01171503-1）〕

プラセボ点眼液〔製造番号: C020301（表示製造番号:D01171503-1）〕

ステージ 2：

0.002% DE-117 点眼液〔製造番号: C021103（表示製造番号:D01171503-2）〕

0.005% ラタノプロスト点眼液〔製造番号: C021201（表示製造番号:D01171503-2）〕

2） 用法・用量

ステージ 1：

1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時）、両眼点眼

ステージ 2：

1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時）、両眼点眼

3） 投与期間

ステージ 1：

4 週間

ステージ 2 :

4 週間

4） 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュール（ステージ 1、ステージ 2 共通）を表 2.7.6.2-1 に示した。

Confidential

表 2.7.6.2-1. 検査・観察スケジュール

観察項目		Washout 期		治療期				
		Visit 1 (Washout 期開始)	Washout 期間 [8]	Visit 2 (Day 1)	Visit 3 (Day 8±1)	Visit 4 (Day 15±3)	Visit 5 (Day 29±3)	中止時 [9]
文書同意の取得 [1]		**X**						
選択/除外基準の確認		**X**		**X**				
症例の登録（本登録）				**X**				
被験者背景		**X**		**X**				
点眼遵守状況					**X**	**X**	**X**	**X**
併用薬の確認		**X**		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
血圧・脈拍数測定 [2]		**X**		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
細隙灯顕微鏡検査 [2]		**X**		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
視力検査		**X**		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
眼圧測定 [3]	9 時±30 分	**X (午前中)**		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
	13 時±30 分			**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
	17 時±30 分			**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
中心角膜厚測定 [4]		**X**		**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
隅角検査 [4,5]		**X**						
視野検査 [5]		**X**						
眼底検査 [6]		**X**					**X**	**X**
臨床検査（血液、尿、尿中 hCG）[7]		**X**					**X**	**X**
有害事象					**X**	**X**	**X**	**X**
治験薬配布				**X**		**X**		
治験薬回収						**X**	**X**	**X**
PGx [10]	文書同意の取得				**X**			**X**
	採血						**X**	**X**

1. 文書同意取得後 30 日以内に Washout 期を開始する
2. 朝 9 時（Visit 1 は午前中）の眼圧測定前に実施する
3. 各測定の眼圧は、Goldmann 圧平眼圧計にて 2 回連続して測定した平均値とする。2 回の測定値に 3 mmHg 以上の差異が生じた場合、3 回目の測定を行い中央値を採用する
4. 朝 9 時（Visit 1 は午前中）の眼圧測定後に実施する
5. Washout 期開始前 3 ヵ月以内に実施している場合は Washout 期開始日のデータとして利用可能とする
6. 無散瞳下で実施する
7. 検査結果の確認は Visit 2 (Day 1) の本登録前までに実施する。尿中 hCG 検査は妊娠の可能性のない女性は実施不要
8. 同意取得後、Washout 期に移行する。Washout 期では、眼圧下降を目的とした前治療薬の使用状況に従い、下記の Washout 期間を設ける。各 Washout 期間の許容範囲は＋7 日間とする。前治療薬なしの場合はコンタクトレンズ装用期間の調整及び臨床検査結果、妊娠検査結果の入手を考慮し、1 週間の Washout 期間を設ける。ただし、コンタクトレンズ非装用及び臨床検査結果の入手が早期に行えた場合は、Washout 期間の短縮も可能とする。また、配合剤の場合は両有効成分のうち Washout 期間の長い方を選択する

   前治療薬なし‥‥‥

5） 併用薬及び併用療法

i) 併用禁止薬

以下に記載した薬剤（一般用医薬品を含む）の併用は、治験期間を通じて禁止した。

1. すべての眼局所投与製剤（点眼剤、眼軟膏、結膜下注射剤等）。ただし、人工涙液、白内障治療剤（グルタチオン、ピレノキシン等）及びビタミン B_{12} 製剤（シアノコバラミン等）の使用は可とするが、治験薬との点眼間隔は 5 分以上あける。
2. 経口及び静注投与の眼圧下降剤（アセタゾラミド、グリセリン等）
3. 副腎皮質ステロイド剤。ただし、眼瞼以外の皮膚局所投与*については可とする。

   *粘膜（例：鼻腔、中耳・内耳、口腔、気道、直腸内投与等）への投与は不可。
4. 他の臨床試験薬（治験薬、製造販売後臨床試験薬含む）

ii) 併用可能薬

併用禁止薬以外の薬剤の新規投与・投与中止、又は用法･用量の変更は可とした。ただし、降圧剤の新規投与・投与中止、又は用法・用量の変更は不可とした。

iii) 併用禁止療法

治験期間を通じて以下の治験薬の有効性・安全性評価に影響を及ぼす非薬物療法は禁止した。

1. 眼に対するレーザー治療
2. 眼に対する観血的手術
3. コンタクトレンズ装用
4. 涙点プラグ、外科的涙点閉鎖術等

iv) 併用可能療法

併用禁止療法以外の非薬物療法の新規開始・中止、又は内容の変更は可とした。

（6） 評価基準

1） 有効性

i) 主要評価項目

・ Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量

Confidential

ii) 副次評価項目

・ Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化率

・ Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15)におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率

・ Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの各眼圧測定時点の平均眼圧変化量及び平均眼圧変化率

・ Week 4 (Day 29) におけるレスポンダー〔ベースライン (Day 1) からの日中眼圧下降率：≧20%、≧25%、≧30%〕の症例割合

2） 安全性

・ 有害事象

・ 臨床検査値

・ 血圧・脈拍数

・ 眼科的検査（中心角膜厚、細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査）

（7） 統計手法

1） 解析対象集団

i) 有効性解析対象集団

FAS を有効性（眼圧下降作用）の検討に採用した。また、PPS についても解析し、FAS との相違について考察した。

FAS：無作為化された被験者のうち、以下に該当する被験者の集団とした。

① 選択基準 1)を満たす被験者

② 被験薬又は対照薬を少なくとも 1 回点眼した被験者

③ 有効性評価眼についてベースライン (Day 1) 及びその後に少なくとも 1 回の検査日の眼圧測定値が利用できる被験者

PPS：FAS の中で、以下に該当する被験者の集団とした。

① 選択基準に合致し、除外基準 3)、7)、8)、12)、13)、14)、15)に抵触しない被験者

Confidential

② 有効性評価眼についてベースライン (Day 1)及び Week 1 (Day 8)以降のいずれかの Visit で眼圧測定値が 1 日分（3 時点）利用できる被験者

③ 治療期間を通じて点眼遵守状況が「1.指示通り点眼した（100%点眼）」又は「2.時々忘れた（75～99%点眼）」であった被験者

④ その他、治験依頼者が重大と判断した治験実施計画書からの逸脱がない被験者

ii) 安全性解析対象集団

被験薬又は対照薬を少なくとも 1 回点眼し、安全性に関する何らかの情報が得られている被験者の集団とした。

2） 有効性の解析

有効性の解析は有効性評価眼を対象に行った。ベースライン (Day 1) をベースラインとした。有効性評価眼はベースライン (Day 1) の日中眼圧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眼とした。

i) 主要評価項目

Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量

日中眼圧は 3 時点（9 時、13 時及び 17 時）の平均値として算出し、3 時点すべてで眼圧測定される Week 1 (Day 8)、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) の眼圧を解析に使用した。

投与群別に眼圧並びにベースラインからの変化量を記述統計量で示した。日中眼圧変化量の解析は Mixed Effect Model for Repeated Measures (MMRM) 法により行った。モデルの固定効果を治療群、Visit 及び治療群と Visit の交互作用とし、ベースライン眼圧を共変量、被験者を変量効果として含めた。

ステージ 1：

Week 4 (Day 29) における DE-117 各群とプラセボ群の群間差の推定値を 95%信頼区間とともに示した。全体の Type I Error Rate を制御するため、DE-117 各群とプラセボ群の比較に Hochberg 法を用い調整した P 値で示した。

ステージ 2：

Week 4 (Day 29) における DE-117 点眼液群とラタノプロスト点眼液群の群間差の推定値を 95%信頼区間とともに示し、信頼区間の上限が非劣性マージン (1.5 mmHg) 以下であるとき、非劣性であると判断した。

ii) 副次評価項目（ステージ 1、ステージ 2 共通）

主要評価項目と同様に、ステージ 1 では DE-117 点眼液各群とプラセボ点眼液群、ステージ 2 では DE-117 点眼液群とラタノプロスト点眼液群を比較した。

1) Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化率

主要評価項目と同様の解析を行った。

2) Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率

投与群別に眼圧並びにベースラインからの変化量及び変化率を記述統計量で示した。主要評価項目と同じモデルをもとに、各 Visit における投与群間比較を行った。

3) Week 1 (Day 8)、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの各眼圧測定時点の平均眼圧変化量及び平均眼圧変化率

眼圧変化量及び眼圧変化率それぞれについて、眼圧測定時点（9 時、13 時及び 17 時）別に主要評価項目と同様の解析を行い、各 Visit における投与群間比較を行った。

4) Week 4 (Day 29) におけるレスポンダー〔ベースライン (Day 1) からの日中眼圧下降率：≧20%、≧25%、≧30%〕の症例割合

投与群別に各レスポンダーの例数及びパーセントを示した。レスポンダー率の群間差を 95%信頼区間とともに示し、Fisher の直接法により投与群間比較を行った。

3） 安全性の解析（ステージ 1、ステージ 2 共通）

i) 有害事象

治療期に発現した有害事象及び副作用について、投与群別に各事象の発現例数と発現率を集計した。なお、症例報告書に記載されたすべての有害事象は、MedDRA（ステージ 1：Ver.18.1、ステージ 2：Ver.19.1）の適切な下層語 (LLT) に読み替え、基本語 (PT) と器官別大分類 (SOC) で表示した。

ii) 眼科的検査、血圧・脈拍数、臨床検査値

データの特性に応じ、各 Visit について投与群別に測定値とベースラインからの変化について記述統計量で示した。

4） **有意水準**

検定の有意水準は両側 5%とし、区間推定の信頼係数は両側 95%とした。

2.7.6.2.2 結果の要約（ステージ 1）

（1） **症例の内訳**

ステージ 1 の症例の内訳を表 2.7.6.2-2 に示した。

ステージ 1 については、3 群で計 84 例の文書同意を得、63 例の症例に治験薬が無作為に割付けられた。最初の症例は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬が割付けられ、最終の症例の観察は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。2 例（プラセボ点眼液群 1 例、0.0025% DE-117 点眼液群 1 例）が効果不十分により治験を中止し、治験を完了した症例は 61 例であった。

表 2.7.6.2-2. 症例の内訳（ステージ 1）

	プラセボ	DE-117 0.002%	DE-117 0.0025%	合計
文書同意				84
Intention-to-Treat Population	19 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	63 (100%)
安全性解析対象集団	19 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	63 (100%)
最大の解析対象集団 (FAS)	19 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	63 (100%)
治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS)	19 (100%)	22 (100%)	22 (100%)	63 (100%)
治験完了例	18 (94.7%)	22 (100%)	21 (95.5%)	61 (96.8%)
治験中止例	1 (5.3%)	0	1 (4.5%)	2 (3.2%)
治験中止理由:				
効果不十分	1 (5.3%)	0	1 (4.5%)	2 (3.2%)

添付資料 5.3.5.1-1 Table 17.1.1 より引用

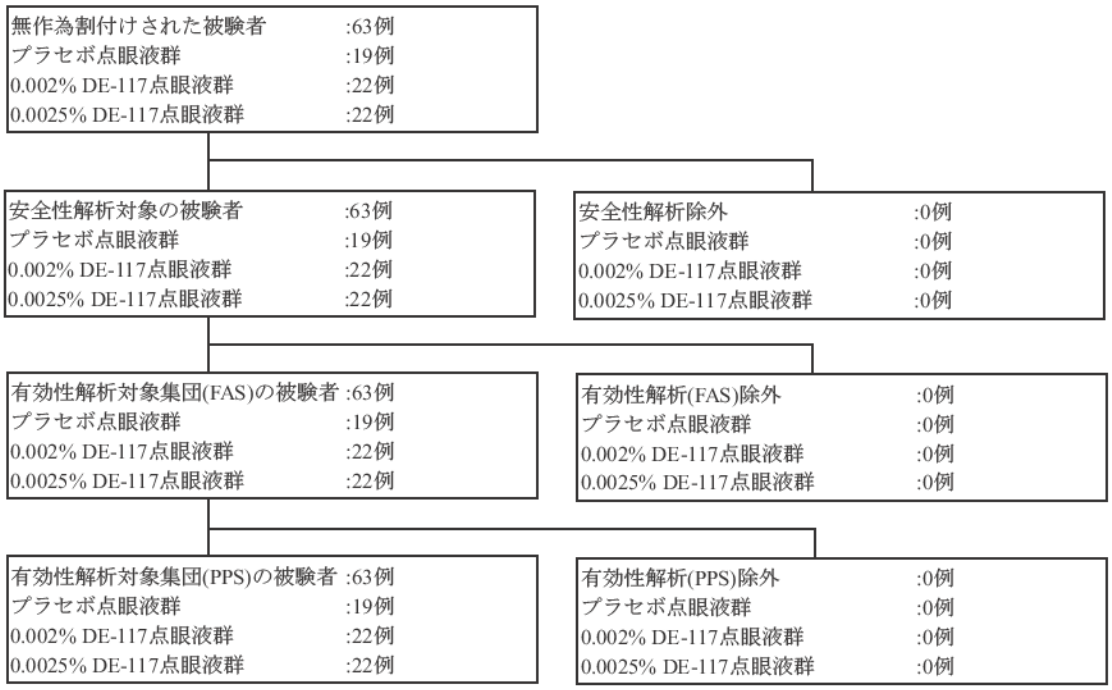
（2） **解析対象集団**

すべての有効性解析は FAS を対象として実施した。

安全性解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。

有効性解析対象集団（FAS、PPS）及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-1 にそれぞれ示した。

治験実施計画書からのすべての逸脱に対し、開鍵（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）前に症例検討を実施し、治験実施計画書又は統計解析計画書に規定がなかったデータの取扱いについて検討し決定した。有効性又は安全性の解析から除外された症例はなかった。データの取扱いを表 2.7.6.2-3 に示した。



添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.1.1 を改変

図 2.7.6.2-1. 有効性及び安全性の解析対象集団の内訳（ステージ 1）

表 2.7.6.2-3. データの取扱い（有効性解析対象集団）（ステージ 1）

投与群	被験者識別コード（治験薬番号）	逸脱内容	該当データ日	FAS	PPS
0.0025% DE-117 点眼液	1172-09-01（9 組 2 番）	併用禁止薬（有害事象治療のためのステロイドを新規投与）を使用	[redacted] (Visit 5)	○	×
0.0025% DE-117 点眼液	1172-03-06（3 組 5 番）	併用制限薬の使用（降圧剤の新規投与）	[redacted] (Visit 4)	○	×
			[redacted] (Visit 5)	○	×
0.002% DE-117 点眼液	1172-02-01（2 組 1 番）	治験実施計画書規定の眼圧測定時間の許容範囲外	[redacted] (Visit 3)	○	○
0.002% DE-117 点眼液	1172-06-02（6 組 3 番）	治験実施計画書規定の規定来院日（ベースライン日）の許容範囲外	[redacted] (Visit 1)	○	○

（3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を、表 2.7.6.2-4 に示した。いずれの背景因子に関しても、特筆すべき群間の不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.2-4. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) （ステージ 1）

	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)	合計 (N=63)
割付け時の年齢（歳）				
n	19	22	22	63
平均値（標準偏差）	65.3 (11.0)	64.8 (12.2)	68.5 (9.5)	66.3 (10.9)
中央値	68.0	68.0	68.5	68.0
最小値,最大値	43, 83	37, 80	41, 86	37, 86
年齢（歳）				
< 65	9 (47.4%)	8 (36.4%)	6 (27.3%)	23 (36.5%)
>= 65	10 (52.6%)	14 (63.6%)	16 (72.7%)	40 (63.5%)
性別				
男	7 (36.8%)	11 (50.0%)	8 (36.4%)	26 (41.3%)
女	12 (63.2%)	11 (50.0%)	14 (63.6%)	37 (58.7%)
診断名				
原発開放隅角緑内障（POAG）	10 (52.6%)	9 (40.9%)	6 (27.3%)	25 (39.7%)
高眼圧症（OH）	9 (47.4%)	13 (59.1%)	16 (72.7%)	38 (60.3%)
前治療薬				
なし	4 (21.1%)	5 (22.7%)	6 (27.3%)	15 (23.8%)
β 遮断薬	8 (42.1%)	6 (27.3%)	9 (40.9%)	23 (36.5%)
プロスタグランジン関連薬	13 (68.4%)	14 (63.6%)	14 (63.6%)	41 (65.1%)
α 作動薬	1 (5.3%)	0	0	1 (1.6%)
炭酸脱水酵素阻害薬	3 (15.8%)	3 (13.6%)	0	6 (9.5%)
日中眼圧 (mmHg)				
n	19	22	22	63
平均値（標準偏差）	23.41 (0.72)	23.82 (1.42)	23.66 (1.40)	23.64 (1.24)
中央値	23.50	23.33	23.33	23.33
最小値,最大値	22.0, 24.7	22.0, 27.3	22.0, 28.3	22.0, 28.3
9 時の眼圧 (mmHg)				
n	19	22	22	63
平均値（標準偏差）	23.79 (1.50)	23.94 (1.60)	24.09 (2.23)	23.95 (1.79)
中央値	24.00	23.63	24.00	24.00
最小値,最大値	21.0, 27.0	22.0, 29.0	20.0, 30.5	20.0, 30.5
13 時の眼圧 (mmHg)				
n	19	22	22	63
平均値（標準偏差）	23.29 (0.71)	23.74 (1.76)	23.45 (1.00)	23.50 (1.25)
中央値	23.00	23.00	23.25	23.00
最小値,最大値	22.0, 24.0	22.0, 28.5	22.0, 25.5	22.0, 28.5
17 時の眼圧 (mmHg)				
n	19	22	22	63
平均値（標準偏差）	23.16 (1.13)	23.77 (1.85)	23.43 (1.66)	23.47 (1.59)
中央値	23.00	23.25	23.00	23.00
最小値,最大値	22.0, 26.0	22.0, 28.5	22.0, 29.0	22.0, 29.0
中心角膜厚 (um)				
n	19	22	22	63
平均値（標準偏差）	546.3 (28.4)	541.7 (27.3)	552.0 (25.2)	546.7 (26.8)
中央値	538.0	546.0	560.0	546.0
最小値,最大値	490, 595	494, 587	501, 591	490, 595
隅角（Shaffer 分類）				
Grade 2	0	0	1 (4.5%)	1 (1.6%)
Grade 3	5 (26.3%)	4 (18.2%)	3 (13.6%)	12 (19.0%)
Grade 4	14 (73.7%)	18 (81.8%)	18 (81.8%)	50 (79.4%)

Confidential

表 2.7.6.2-4. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) （ステージ 1）（続き）

	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)	合計 (N=63)
緑内障性視野異常の有無				
なし	11 (57.9%)	17 (77.3%)	16 (72.7%)	44 (69.8%)
あり	8 (42.1%)	5 (22.7%)	6 (27.3%)	19 (30.2%)
緑内障性眼底異常の有無				
なし	9 (47.4%)	11 (50.0%)	15 (68.2%)	35 (55.6%)
あり	10 (52.6%)	11 (50.0%)	7 (31.8%)	28 (44.4%)

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.1.2.1 及び 17.1.3.1 より引用

（4） 有効性

各規定来院日の平均日中眼圧を表 2.7.6.2-5 に、各規定来院日におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量及びその推移を表 2.7.6.2-6 及び図 2.7.6.2-2 に、その解析結果を表 2.7.6.2-7 に示した。

表 2.7.6.2-5. 日中眼圧 (FAS) （ステージ 1）

来院日	日中眼圧 (mmHg)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Baseline	n	19	22	22
	平均値（標準偏差）	23.41 (0.72)	23.82 (1.42)	23.66 (1.40)
	中央値	23.50	23.33	23.33
	最小値,最大値	22.0, 24.7	22.0, 27.3	22.0, 28.3
Week 1	n	19	22	22
	平均値（標準偏差）	21.67 (2.45)	18.67 (3.00)	18.67 (2.80)
	中央値	21.67	18.83	18.25
	最小値,最大値	16.3, 26.0	14.0, 24.7	13.3, 23.7
Week 2	n	18	22	21
	平均値（標準偏差）	21.03 (2.42)	19.04 (3.43)	18.46 (2.57)
	中央値	21.67	18.50	18.33
	最小値,最大値	16.5, 24.5	13.3, 24.3	14.7, 23.8
Week 4	n	18	22	21
	平均値（標準偏差）	21.12 (2.13)	18.66 (3.37)	18.65 (2.68)
	中央値	22.09	18.00	18.33
	最小値,最大値	16.5, 23.3	13.3, 25.0	13.8, 23.7
Week 4/LOCF [1]	n	19	22	22
	平均値（標準偏差）	21.35 (2.30)	18.66 (3.37)	18.84 (2.76)
	中央値	22.17	18.00	18.67
	最小値,最大値	16.5, 25.5	13.3, 25.0	13.8, 23.7

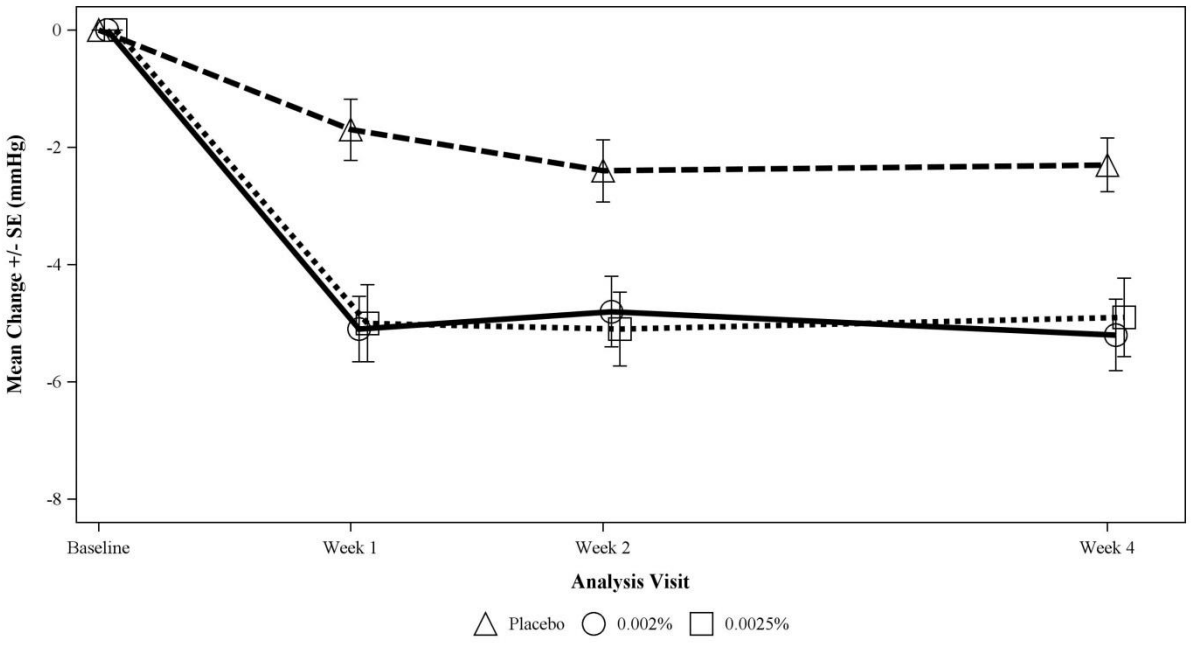
[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.1 より引用

Confidential

表 2.7.6.2-6. ベースラインからの日中眼圧変化量 (FAS) （ステージ 1）

来院日	日中眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	n	19	22	22
	平均値（標準偏差）	-1.74 (2.26)	-5.14 (2.65)	-4.98 (3.09)
	中央値	-1.83	-5.25	-5.08
	最小値,最大値	-7.2, 2.2	-10.0, -0.3	-15.0, 0.3
Week 2	n	18	22	21
	平均値（標準偏差）	-2.39 (2.27)	-4.78 (2.83)	-5.12 (2.91)
	中央値	-1.83	-4.75	-5.00
	最小値,最大値	-7.0, 1.0	-9.7, 1.0	-13.7, -0.3
Week 4	n	18	22	21
	平均値（標準偏差）	-2.30 (1.94)	-5.16 (2.85)	-4.93 (3.05)
	中央値	-1.25	-5.25	-4.66
	最小値,最大値	-7.0, -0.7	-9.7, 1.0	-14.5, -1.5
Week 4/LOCF [1]	n	19	22	22
	平均値（標準偏差）	-2.06 (2.15)	-5.16 (2.85)	-4.82 (3.02)
	中央値	-1.17	-5.25	-4.50
	最小値,最大値	-7.0, 2.2	-9.7, 1.0	-14.5, -1.5

[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
添付資料 5.3.5.1-1　Table17.2.2.1 より引用



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.1-1　Figure 17.2.1.2 より引用

図 2.7.6.2-2. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移 (FAS) （ステージ 1）

Confidential

表 2.7.6.2-7. ベースラインからの日中眼圧変化量の MMRM 法による解析結果 (FAS)（ステージ 1）

来院日	日中眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-1.81 (0.62)	-5.09 (0.58)	-4.97 (0.57)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-3.28 (0.85)	-3.17 (0.84)
	差の 95%信頼区間		-4.98, -1.58	-4.86, -1.48
	P 値（調整前 P 値）		0.0003	0.0004
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-2.28 (0.64)	-4.72 (0.59)	-5.02 (0.59)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-2.45 (0.87)	-2.74 (0.87)
	差の 95%信頼区間		-4.19, -0.71	-4.48, -1.00
	P 値（調整前 P 値）		0.0067	0.0025
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-2.18 (0.63)	-5.11 (0.58)	-4.83 (0.58)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-2.92 (0.86)	-2.65 (0.86)
	差の 95%信頼区間		-4.65, -1.20	-4.37, -0.93
	P 値（調整前 P 値）		0.0012	0.0031
	調整済み P 値 [1]		0.0025	0.0031

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
[1] Hochberg 法
添付資料 5.3.5.1-1　Table17.2.2.2 より引用

1） 主要評価項目

Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量

Week 4 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、プラセボ点眼液群で-2.30±1.94 mmHg、0.002% DE-117 点眼液群で-5.16±2.85 mmHg、0.0025% DE-117 点眼液群で-4.93±3.05 mmHg であった。また、Week 4 におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化量の群間差は、0.002% DE-117 点眼液群（0.002% DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）で-2.92±0.86 mmHg（P=0.0025、調整済み P 値）及び 0.0025% DE-117 点眼液群（0.0025% DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）で-2.65±0.86 mmHg（P=0.0031、調整済み P 値）であり、DE-117 点眼液群は両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。また、点推定値では 0.002% DE-117 点眼液群が 0.0025% DE-117 点眼液群より、0.23 mmHg 大きい眼圧下降作用を示した。

なお、表 2.7.6.2-8 に示す感度分析により主解析結果の安定性が確認された。

表 2.7.6.2-8. 感度分析（ステージ 1）

解析方法	対象集団	欠測の取扱い	解析結果
MMRM	PPS	観察例（Observed Case）による解析	添付資料 5.3.5.1-1 Table 17.2.2.3
ANCOVA 固定効果：投与群 共変量：ベースライン眼圧	FAS	Last observation carried forward (LOCF)	添付資料 5.3.5.1-1 Table 17.2.2.4
	PPS	LOCF	添付資料 5.3.5.1-1 Table 17.2.2.5

2） 副次評価項目

i) Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量

Week 1 及び Week 2 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、プラセボ点眼液群で-1.74±2.26 mmHg 及び-2.39±2.27 mmHg、0.002% DE-117 点眼液群で-5.14±2.65 mmHg 及び-4.78±2.83 mmHg、0.0025% DE-117 点眼液群で-4.98±3.09 mmHg 及び-5.12±2.91 mmHg であった。また、Week 1 及び Week 2 におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化量の群間差は、0.002% DE-117 点眼液群（0.002% DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）で-3.28±0.85 mmHg（P=0.0003）及び-2.45±0.87 mmHg（P=0.0067）、0.0025% DE-117 点眼液群（0.0025% DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）で-3.17±0.84 mmHg（P=0.0004）及び-2.74±0.87 mmHg（P=0.0025）であり、DE-117 点眼液群は両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。また、Week 1 における点推定値では 0.002% DE-117 点眼液群が 0.0025% DE-117 点眼液群より 0.16 mmHg 大きい眼圧下降作用を示し、Week 2 においては 0.0025% DE-117 点眼液群が 0.002% DE-117 点眼液群より、0.34 mmHg 大きい眼圧下降作用を示した。

ii) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率

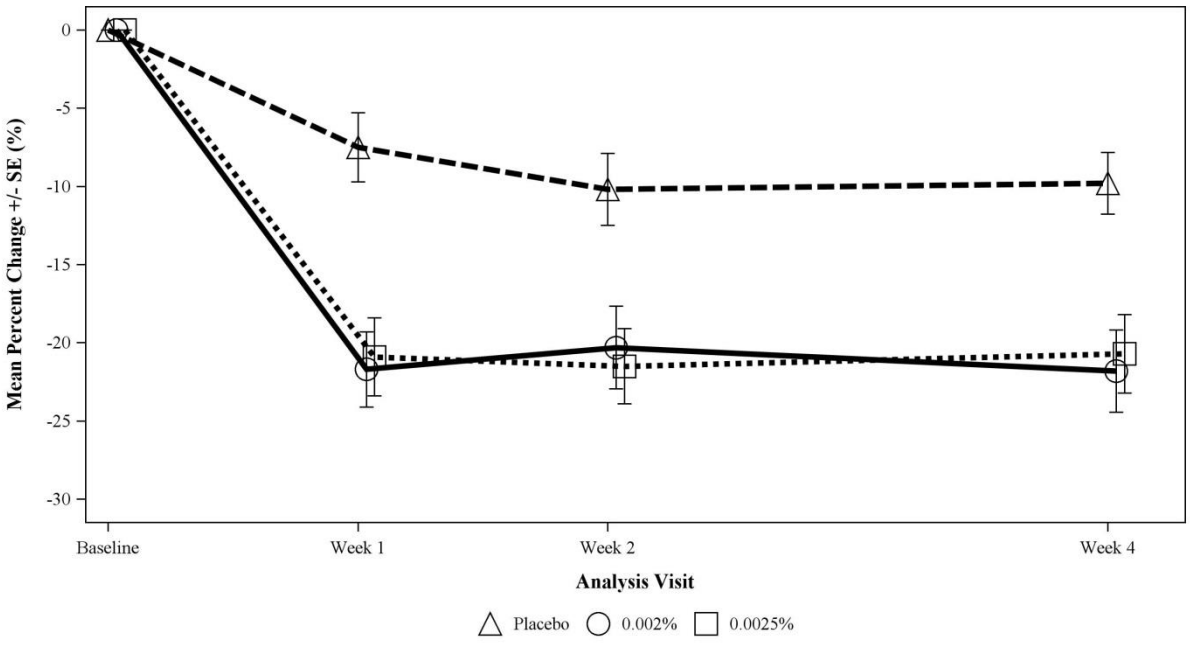
各規定来院日におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率及びその推移を表 2.7.6.2-9 及び図 2.7.6.2-3 に、その解析結果を表 2.7.6.2-10 に示した。

Week 1、Week 2 及び Week 4 における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、プラセボ点眼液群で-7.49±9.59%、-10.24±9.75%及び-9.83±8.33%、0.002% DE-117 点眼液群で-21.67±11.27%、-20.27±12.39%及び-21.85±12.32%、0.0025% DE-117 点眼液群で-20.87±11.71%、-21.50±11.04%及び-20.69±11.55%であった。また、Week 1、Week 2 及び Week 4 におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化率の群間差（DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）はそれぞれ、0.002% DE-117 点眼液群で-14.10±3.48%（P=0.0002）、-10.72±3.62%（P=0.0044）及び-12.68±3.56%（P=0.0007）、0.0025% DE-117 点眼液群で-13.33±3.47%（P=0.0003）、-11.55±3.61%（P=0.0022）及び-11.14±3.55%（P=0.0027）であり、DE-117 点眼液群は両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。また、Week 2 を除き、0.002% DE-117 点眼液群が 0.0025% DE-117 点眼液群より優れた眼圧下降作用を示した。

表 2.7.6.2-9. ベースラインからの日中眼圧変化率 (FAS) （ステージ 1）

来院日	日中眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	n	19	22	22
	平均値（標準偏差）	-7.49 (9.59)	-21.67 (11.27)	-20.87 (11.71)
	中央値	-7.79	-22.31	-21.92
	最小値,最大値	-30.5, 9.3	-41.1, -1.4	-52.9, 1.5
Week 2	n	18	22	21
	平均値（標準偏差）	-10.24 (9.75)	-20.27 (12.39)	-21.50 (11.04)
	中央値	-7.78	-20.96	-21.39
	最小値,最大値	-29.8, 4.3	-40.3, 4.3	-48.2, -1.4
Week 4	n	18	22	21
	平均値（標準偏差）	-9.83 (8.33)	-21.85 (12.32)	-20.69 (11.55)
	中央値	-5.24	-22.67	-19.14
	最小値,最大値	-29.8, -2.9	-40.3, 4.3	-51.2, -6.4
Week 4/LOCF [1]	n	19	22	22
	平均値（標準偏差）	-8.83 (9.21)	-21.85 (12.32)	-20.20 (11.51)
	中央値	-5.05	-22.67	-18.96
	最小値,最大値	-29.8, 9.3	-40.3, 4.3	-51.2, -6.4

[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
添付資料 5.3.5.1-1　Table17.2.3.1 より引用



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.1-1　Figure17.2.1.3 より引用

図 2.7.6.2-3. ベースラインからの平均日中眼圧変化率の推移 (FAS) （ステージ 1）

表 2.7.6.2-10. ベースラインからの日中眼圧変化率の MMRM 法による解析結果 (FAS)（ステージ 1）

来院日	日中眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-7.53 (2.54)	-21.63 (2.36)	-20.86 (2.35)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-14.10 (3.48)	-13.33 (3.47)
	差の 95%信頼区間		-21.07, -7.13	-20.27, -6.40
	P 値（調整前 P 値）		0.0002	0.0003
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-9.52 (2.65)	-20.24 (2.44)	-21.07 (2.45)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-10.72 (3.62)	-11.55 (3.61)
	差の 95%信頼区間		-17.96, -3.48	-18.78, -4.32
	P 値（調整前 P 値）		0.0044	0.0022
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-9.13 (2.61)	-21.81 (2.40)	-20.27 (2.41)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-12.68 (3.56)	-11.14 (3.55)
	差の 95%信頼区間		-19.80, -5.56	-18.25, -4.04
	P 値（調整前 P 値）		0.0007	0.0027

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.3.2 より引用

iii) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量

各眼圧測定時点の平均眼圧及びその推移をそれぞれ表 2.7.6.2-11 及び図 2.7.6.2-4 に、ベースラインからの平均眼圧変化量及びその推移をそれぞれ表 2.7.6.2-12 及び図 2.7.6.2-5 に示した。さらに、各測定時点におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化量の群間差について、9 時、13 時及び 17 時における解析結果を表 2.7.6.2-13~表 2.7.6.2-15 に示した。

DE-117 両投与群の 17 時時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量は、0.002% DE-117 点眼液群の Week 2 を除きすべての規定来院日において他の測定時点と比較して最も大きい眼圧下降作用を示した。また、Week 4 のすべての測定時点において 0.002% DE-117 点眼液群は 0.0025% DE-117 点眼液群より大きな眼圧下降作用を示した。

9 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化量の群間差（DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）はそれぞれ 0.002% DE-117 点眼液群で-3.42±0.94 mmHg（P=0.0006）、-1.77±0.91 mmHg（P=0.0578）及び-2.60±0.98 mmHg（P=0.0100）、0.0025% DE-117 点眼液群で-2.71±0.94 mmHg（P=0.0057）、-1.85±0.91 mmHg（P=0.0471）及び-2.11±0.98 mmHg（P=0.0356）であり、0.002% DE-117 点眼液群の Week 2 を除き DE-117 点眼液群は両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。

13 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化量の群間差（DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）はそれぞれ 0.002% DE-117 点眼液群は-2.88±0.85 mmHg（P=0.0012）、-2.64±0.97 mmHg（P=0.0086）及び-2.56±0.94 mmHg（P=0.0086）、0.0025% DE-117 点眼液群では-2.95±0.84 mmHg（P=0.0009）、-2.32±0.96 mmHg

（P=0.0193）及び-2.05±0.93 mmHg（P=0.0321）であり DE-117 点眼液群は両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。

17 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化量の群間差（DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）はそれぞれ 0.002% DE-117 点眼液群は-3.53±0.96 mmHg（P=0.0005）、-2.89±0.95 mmHg（P=0.0037）及び-3.56±0.91 mmHg（P=0.0003）、0.0025% DE-117 点眼液群では-3.78±0.95 mmHg（P=0.0002）、-3.56±0.95 mmHg（P=0.0004）及び-3.36±0.91 mmHg（P=0.0005）であり DE-117 点眼液群は両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。

以上の結果より、0.002% DE-117 点眼液群の Week 2 の 9 時を除き、DE-117 点眼液群の両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。また、0.002% DE-117 点眼液群の Week 2 を除き DE-117 点眼液群の両濃度ともすべての規定来院日において 17 時に最も大きい眼圧下降作用を示した。また、Week 4 のすべての測定時点において 0.002% DE-117 点眼液群は 0.0025% DE-117 点眼液群より優れた眼圧下降作用を有することが示唆された。

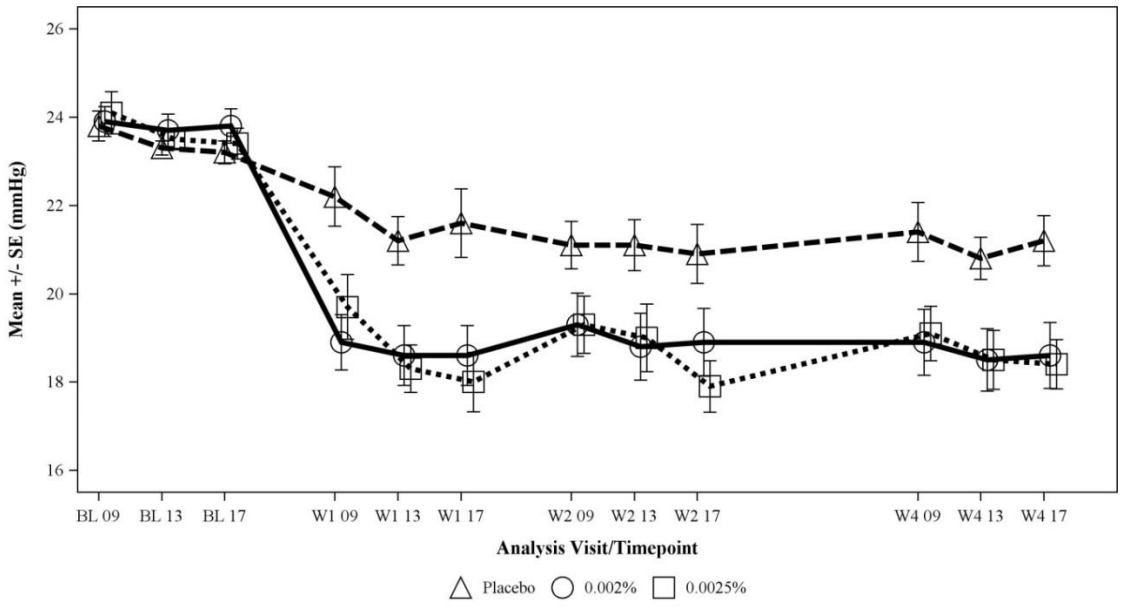
表 2.7.6.2-11. 各眼圧測定時点における眼圧 (FAS) （ステージ 1）

来院日	眼圧測定時点	眼圧 (mmHg)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Baseline	9 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	23.79 (1.50)	23.94 (1.60)	24.09 (2.23)
		中央値	24.00	23.63	24.00
		最小値,最大値	21.0, 27.0	22.0, 29.0	20.0, 30.5
	13 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	23.29 (0.71)	23.74 (1.76)	23.45 (1.00)
		中央値	23.00	23.00	23.25
		最小値,最大値	22.0, 24.0	22.0, 28.5	22.0, 25.5
	17 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	23.16 (1.13)	23.77 (1.85)	23.43 (1.66)
		中央値	23.00	23.25	23.00
		最小値,最大値	22.0, 26.0	22.0, 28.5	22.0, 29.0
Week 1	9 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	22.24 (2.92)	18.89 (2.96)	19.66 (3.40)
		中央値	22.00	19.00	19.25
		最小値,最大値	17.0, 30.5	14.0, 24.0	14.0, 27.0
	13 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	21.16 (2.40)	18.57 (3.17)	18.32 (2.55)
		中央値	21.00	18.75	18.00
		最小値,最大値	16.0, 25.0	13.5, 25.0	14.0, 24.0
	17 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	21.61 (3.39)	18.57 (3.20)	18.05 (3.16)
		中央値	21.50	18.25	18.00
		最小値,最大値	16.0, 32.0	14.0, 25.0	12.0, 24.0

表 2.7.6.2-11. 各眼圧測定時点における眼圧 (FAS) （ステージ 1）（続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧 (mmHg)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 2	9 時	n	18	22	22
		平均値（標準偏差）	21.07 (2.29)	19.34 (3.38)	19.32 (3.04)
		中央値	22.00	19.25	18.50
		最小値,最大値	16.0, 24.0	14.0, 26.0	16.0, 26.5
	13 時	n	18	22	22
		平均値（標準偏差）	21.14 (2.47)	18.84 (3.55)	18.98 (3.60)
		中央値	21.50	18.00	18.50
		最小値,最大値	16.0, 24.5	13.0, 25.0	13.0, 29.0
	17 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	20.86 (2.86)	18.93 (3.63)	17.90 (2.67)
		中央値	21.00	18.25	18.00
		最小値,最大値	16.0, 26.0	13.0, 24.5	14.5, 23.0
Week 4	9 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	21.42 (2.85)	18.85 (3.51)	19.07 (2.84)
		中央値	22.00	18.63	18.50
		最小値,最大値	16.0, 26.0	14.0, 26.0	15.0, 24.5
	13 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	20.76 (2.03)	18.55 (3.34)	18.46 (3.07)
		中央値	21.50	18.50	17.50
		最小値,最大値	16.0, 23.3	13.0, 25.0	12.0, 24.5
	17 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	21.18 (2.41)	18.57 (3.53)	18.40 (2.55)
		中央値	21.00	18.50	18.00
		最小値,最大値	15.5, 26.0	13.0, 25.0	14.0, 22.0

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.4 より引用



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.1-1　Figure 17.2.2.1 より引用

図 2.7.6.2-4. 各眼圧測定時点における平均眼圧の推移 (FAS) （ステージ 1）

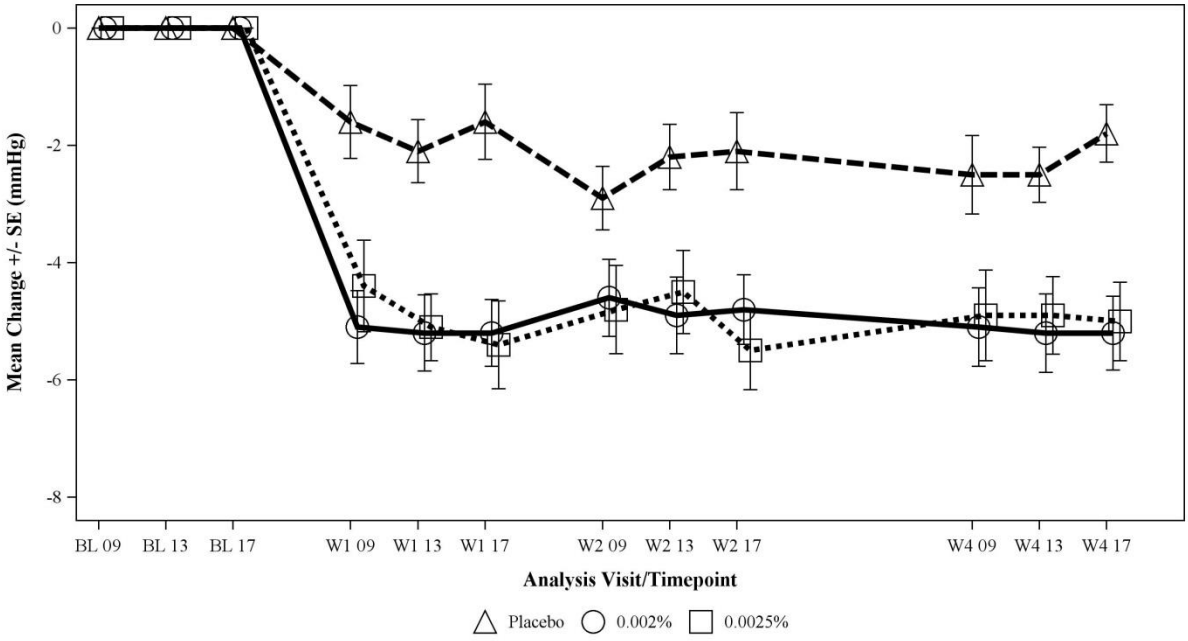
Confidential

表 2.7.6.2-12. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量 (FAS)
（ステージ 1）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	9 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	-1.55 (2.69)	-5.06 (2.92)	-4.43 (3.64)
		中央値	-1.00	-5.00	-4.25
		最小値,最大値	-7.0, 5.0	-10.0, 0.5	-16.5, 2.0
	13 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	-2.13 (2.36)	-5.17 (3.05)	-5.14 (2.65)
		中央値	-2.00	-4.63	-5.25
		最小値,最大値	-8.0, 1.0	-11.0, 0.0	-11.5, 0.0
	17 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	-1.55 (2.78)	-5.20 (2.68)	-5.39 (3.54)
		中央値	-1.00	-6.00	-5.75
		最小値,最大値	-6.5, 6.0	-9.0, 0.0	-17.0, 1.0
Week 2	9 時	n	18	22	22
		平均値（標準偏差）	-2.88 (2.28)	-4.60 (3.11)	-4.77 (3.54)
		中央値	-2.25	-4.25	-4.75
		最小値,最大値	-8.0, 0.0	-9.5, 1.5	-14.5, 0.0
	13 時	n	18	22	22
		平均値（標準偏差）	-2.17 (2.36)	-4.90 (3.06)	-4.48 (3.35)
		中央値	-1.25	-5.25	-4.50
		最小値,最大値	-8.0, 1.0	-11.0, 2.0	-12.0, 4.0
	17 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	-2.14 (2.80)	-4.84 (2.78)	-5.52 (3.08)
		中央値	-1.50	-5.25	-5.00
		最小値,最大値	-7.0, 4.0	-9.0, 0.0	-14.5, 1.0
Week 4	9 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	-2.53 (2.86)	-5.09 (3.16)	-4.86 (3.51)
		中央値	-1.50	-5.75	-5.00
		最小値,最大値	-11.0, 0.5	-10.0, 3.0	-15.0, -0.5
	13 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	-2.54 (2.00)	-5.19 (3.12)	-4.92 (3.04)
		中央値	-2.00	-5.75	-4.50
		最小値,最大値	-8.0, 0.0	-10.5, 0.0	-13.5, 0.0
	17 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	-1.82 (2.06)	-5.20 (2.97)	-5.02 (3.09)
		中央値	-1.25	-5.25	-5.00
		最小値,最大値	-7.0, 1.0	-11.0, 0.0	-15.0, -1.0

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.5.1 より引用

Confidential



SE：標準誤差
各時点についてベースラインの対応する時点からの変化量で示した
添付資料 5.3.5.1-1　Figure 17.2.2.2 より引用

図 2.7.6.2-5. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量の推移 (FAS) （ステージ 1）

表 2.7.6.2-13. 9 時におけるベースラインからの眼圧変化量の解析結果 (FAS) （ステージ 1）

来院日	眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-1.65 (0.69)	-5.07 (0.64)	-4.36 (0.64)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-3.42 (0.94)	-2.71 (0.94)
	差の 95%信頼区間		-5.30, -1.53	-4.60, -0.82
	P 値（調整前 P 値）		0.0006	0.0057
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-2.85 (0.67)	-4.61 (0.62)	-4.70 (0.62)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-1.77 (0.91)	-1.85 (0.91)
	差の 95%信頼区間		-3.59, 0.06	-3.68, -0.02
	P 値（調整前 P 値）		0.0578	0.0471
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-2.50 (0.72)	-5.10 (0.66)	-4.61 (0.66)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-2.60 (0.98)	-2.11 (0.98)
	差の 95%信頼区間		-4.56, -0.65	-4.07, -0.15
	P 値（調整前 P 値）		0.0100	0.0356

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.5.2 より引用

Confidential

表 2.7.6.2-14. 13 時におけるベースラインからの眼圧変化量の解析結果 (FAS)（ステージ 1）

来院日	眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-2.21 (0.62)	-5.08 (0.57)	-5.15 (0.57)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-2.88 (0.85)	-2.95 (0.84)
	差の 95%信頼区間		-4.57, -1.18	-4.63, -1.26
	P 値（調整前 P 値）		0.0012	0.0009
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-2.17 (0.71)	-4.81 (0.65)	-4.49 (0.65)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-2.64 (0.97)	-2.32 (0.96)
	差の 95%信頼区間		-4.59, -0.70	-4.26, -0.39
	P 値（調整前 P 値）		0.0086	0.0193
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-2.55 (0.69)	-5.11 (0.63)	-4.60 (0.63)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-2.56 (0.94)	-2.05 (0.93)
	差の 95%信頼区間		-4.44, -0.68	-3.93, -0.18
	P 値（調整前 P 値）		0.0086	0.0321

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.5.3 より引用

表 2.7.6.2-15. 17 時におけるベースラインからの眼圧変化量の解析結果 (FAS)（ステージ 1）

来院日	眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-1.61 (0.70)	-5.14 (0.65)	-5.39 (0.65)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-3.53 (0.96)	-3.78 (0.95)
	差の 95%信頼区間		-5.45, -1.60	-5.68, -1.87
	P 値（調整前 P 値）		0.0005	0.0002
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-1.88 (0.70)	-4.77 (0.64)	-5.44 (0.64)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-2.89 (0.95)	-3.56 (0.95)
	差の 95%信頼区間		-4.80, -0.98	-5.46, -1.66
	P 値（調整前 P 値）		0.0037	0.0004
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-1.58 (0.67)	-5.14 (0.61)	-4.94 (0.61)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-3.56 (0.91)	-3.36 (0.91)
	差の 95%信頼区間		-5.38, -1.73	-5.18, -1.55
	P 値（調整前 P 値）		0.0003	0.0005

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.5.4 より引用

iv) Week 1 (Day 8)、Week 2 (Day 15)及び Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率

各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率を表 2.7.6.2-16 に示した。さらに、

各測定時点におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化率の群間差において、9 時、13 時及び 17 時における解析結果を表 2.7.6.2-17～表 2.7.6.2-19 に示した。

9 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化率の群間差（DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）はそれぞれ、0.002% DE-117 点眼液群で-14.34±3.76%（P=0.0003）、-7.58±3.72%（P=0.0460）及び-11.17±3.98%（P=0.0067）、0.0025% DE-117 点眼液群で、-11.20±3.77%（P=0.0042）、-7.52±3.73（P=0.0481）及び-8.72±3.99%（P=0.0328）であり、DE-117 点眼液群は両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。

13 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化率の群間差（DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）はそれぞれ、0.002% DE-117 点眼液群で-12.36±3.56%（P=0.0010）、-11.53±4.07%（P=0.0063）及び-11.05±3.91%（P=0.0065）、0.0025% DE-117 点眼液群で、-12.60±3.53%（P=0.0007）、-10.11±4.04%（P=0.0152）及び-8.95±3.89%（P=0.0252）であり、DE-117 点眼液群は両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。

17 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化率の群間差（DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）はそれぞれ、0.002% DE-117 点眼液群で-15.15±3.89%（P=0.0003）、-12.77±4.02%（P=0.0024）及び-15.32±3.74%（P=0.0001）、0.0025% DE-117 点眼液群では、-15.83±3.86%（P=0.0001）、-15.02±4.00%（P=0.0004）及び-14.03±3.72%（P=0.0004）であり、DE-117 点眼液群は両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。また、Week 4 のすべての測定時点において、0.002% DE-117 点眼液群は 0.0025% DE-117 点眼液群より大きな眼圧下降作用を示した。

表 2.7.6.2-16. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率 (FAS)
（ステージ 1）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	9 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	-6.47 (10.87)	-21.03 (12.07)	-18.10 (13.09)
		中央値	-4.55	-21.29	-18.70
		最小値,最大値	-29.2, 19.6	-40.0, 2.3	-54.1, 8.0
	13 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	-9.13 (9.91)	-21.72 (12.58)	-21.81 (10.79)
		中央値	-8.33	-19.62	-23.07
		最小値,最大値	-33.3, 4.2	-44.0, 0.0	-45.1, 0.0
	17 時	n	19	22	22
		平均値（標準偏差）	-6.91 (11.66)	-22.00 (11.33)	-22.72 (13.45)
		中央値	-4.55	-25.50	-24.20
		最小値,最大値	-28.9, 23.1	-39.1, 0.0	-58.6, 4.5
Week 2	9 時	n	18	22	22
		平均値（標準偏差）	-11.91 (9.26)	-19.21 (13.14)	-19.36 (12.85)
		中央値	-9.19	-18.07	-20.87
		最小値,最大値	-29.6, 0.0	-39.6, 6.8	-47.5, 0.0
	13 時	n	18	22	22
		平均値（標準偏差）	-9.31 (10.06)	-20.76 (13.15)	-19.19 (13.92)
		中央値	-5.40	-20.67	-20.00
		最小値,最大値	-33.3, 4.3	-44.0, 8.7	-47.1, 16.0
	17 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	-9.26 (12.33)	-20.65 (12.38)	-23.30 (11.86)
		中央値	-6.63	-22.08	-21.74
		最小値,最大値	-30.4, 18.2	-40.9, 0.0	-50.0, 4.5
Week 4	9 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	-10.45 (11.25)	-21.31 (13.48)	-19.81 (12.75)
		中央値	-6.27	-23.96	-21.74
		最小値,最大値	-40.7, 2.0	-41.7, 13.0	-49.2, -2.0
	13 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	-10.88 (8.50)	-21.88 (12.98)	-21.01 (12.46)
		中央値	-8.33	-23.49	-20.45
		最小値,最大値	-33.3, 0.0	-42.0, 0.0	-52.9, 0.0
	17 時	n	18	22	21
		平均値（標準偏差）	-7.98 (8.98)	-22.03 (12.75)	-21.11 (11.49)
		中央値	-5.61	-22.90	-18.52
		最小値,最大値	-31.1, 4.0	-44.9, 0.0	-51.7, -4.5

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.6.1 より引用

表 2.7.6.2-17. 9 時におけるベースラインからの眼圧変化率の解析結果 (FAS)
（ステージ 1）

来院日	眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-6.71 (2.76)	-21.05 (2.56)	-17.91 (2.56)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-14.34 (3.76)	-11.20 (3.77)
	差の 95%信頼区間		-21.86, -6.81	-18.74, -3.67
	P 値（調整前 P 値）		0.0003	0.0042
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-11.66 (2.74)	-19.24 (2.51)	-19.17 (2.51)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-7.58 (3.72)	-7.52 (3.73)
	差の 95%信頼区間		-15.03, -0.14	-14.97, -0.06
	P 値（調整前 P 値）		0.0460	0.0481
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-10.17 (2.93)	-21.34 (2.69)	-18.89 (2.70)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-11.17 (3.98)	-8.72 (3.99)
	差の 95%信頼区間		-19.12, -3.21	-16.70, -0.74
	P 値（調整前 P 値）		0.0067	0.0328

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.6.2 より引用

表 2.7.6.2-18. 13 時におけるベースラインからの眼圧変化率の解析結果 (FAS)
（ステージ 1）

来院日	眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-9.24 (2.59)	-21.60 (2.41)	-21.84 (2.40)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-12.36 (3.56)	-12.60 (3.53)
	差の 95%信頼区間		-19.48, -5.24	-19.65, -5.54
	P 値（調整前 P 値）		0.0010	0.0007
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-9.11 (2.99)	-20.64 (2.74)	-19.22 (2.73)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-11.53 (4.07)	-10.11 (4.04)
	差の 95%信頼区間		-19.67, -3.39	-18.19, -2.02
	P 値（調整前 P 値）		0.0063	0.0152
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-10.71 (2.87)	-21.76 (2.63)	-19.66 (2.63)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-11.05 (3.91)	-8.95 (3.89)
	差の 95%信頼区間		-18.89, -3.22	-16.75, -1.16
	P 値（調整前 P 値）		0.0065	0.0252

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.6.3 より引用

Confidential

表 2.7.6.2-19. 17 時におけるベースラインからの眼圧変化率の解析結果 (FAS)
（ステージ 1）

来院日	眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-6.88 (2.83)	-22.03 (2.64)	-22.72 (2.62)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-15.15 (3.89)	-15.83 (3.86)
	差の 95%信頼区間		-22.94, -7.36	-23.55, -8.11
	P 値（調整前 P 値）		0.0003	0.0001
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-7.91 (2.94)	-20.69 (2.70)	-22.93 (2.71)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-12.77 (4.02)	-15.02 (4.00)
	差の 95%信頼区間		-20.81, -4.73	-23.02, -7.01
	P 値（調整前 P 値）		0.0024	0.0004
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-6.75 (2.73)	-22.06 (2.51)	-20.77 (2.52)
	プラセボ群との差（標準誤差）		-15.32 (3.74)	-14.03 (3.72)
	差の 95%信頼区間		-22.81, -7.83	-21.47, -6.58
	P 値（調整前 P 値）		0.0001	0.0004

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.6.4 より引用

v)　20%レスポンダー率（ベースライン からの日中眼圧下降率：≥ 20%）

Week 4 の 20%レスポンダー率（ベースラインからの日中眼圧下降率が 20%以上）、25%レスポンダー率（ベースラインからの日中眼圧下降率が 25%以上）及び 30%レスポンダー率（ベースラインからの日中眼圧下降率が 30%以上）を表 2.7.6.2-20 に示した。

20%レスポンダー率は、プラセボ点眼液群で 15.8%、0.002% DE-117 点眼液群で 63.6%及び 0.0025% DE-117 点眼液群で 45.5%であった。また、20%レスポンダー率における DE-117 点眼液群とプラセボ点眼液群との群間差（DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値）は、0.002%群及び 0.0025%群でそれぞれ 47.8%（P=0.0037）及び 29.7%（P=0.0523）であり、0.002% DE-117 点眼液群の 20%レスポンダー率はプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意に高かった。

Confidential

表 2.7.6.2-20. Week 4 におけるレスポンダー（ベースラインからの日中眼圧下降率：≧20%、≧25%、≧30%）の症例割合 (FAS) （ステージ 1）

レスポンダー率		プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
20% レスポンダー率	n	19	22	22
	レスポンダー率	3 (15.8%)	14 (63.6%)	10 (45.5%)
	プラセボ群との差		47.8%	29.7%
	差の 95%信頼区間		18.2%, 71.6%	-1.5%, 56.3%
	P 値（Fisher の正確検定）		0.0037	0.0523
25% レスポンダー率	n	19	22	22
	レスポンダー率	1 (5.3%)	8 (36.4%)	6 (27.3%)
	プラセボ群との差		31.1%	22.0%
	差の 95%信頼区間		-0.2%, 57.7%	-9.2%, 50.0%
	P 値（Fisher の正確検定）		0.0238	0.0994
30% レスポンダー率	n	19	22	22
	レスポンダー率	0	6 (27.3%)	4 (18.2%)
	プラセボ群との差		27.3%	18.2%
	差の 95%信頼区間		-3.8%, 54.6%	-12.5%, 46.7%
	P 値（Fisher の正確検定）		0.0226	0.1105

Week 4 の眼圧値が欠測の場合 LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完した。被験者のベースラインからの日中眼圧下降率が xx%以上のとき xx%レスポンダーと定義した
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.2.7.1 より引用

vi) 25%レスポンダー率（ベースライン からの日中眼圧下降率：≥ 25%）

25%レスポンダー率は、プラセボ点眼液群で 5.3%、0.002% DE-117 点眼液群で 36.4%及び 0.0025% DE-117 点眼液群で 27.3%であった。また、25%レスポンダー率における DE-117 点眼液群とプラセボ点眼液群との群間差（DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値）は、0.002%群及び 0.0025%群でそれぞれ 31.1%（P=0.0238）及び 22.0%（P=0.0994）であり、0.002% DE-117 点眼液群の 25%レスポンダー率はプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意に高かった。

vii) 30%レスポンダー率（ベースライン からの日中眼圧下降率：≥ 30%）

プラセボ点眼液群では日中眼圧がベースラインと比較して Week 4 で 30%下降した症例は認められず、DE-117 各投与群の 30%レスポンダー率は、0.002% DE-117 点眼液群で 27.3%及び 0.0025% DE-117 点眼液群で 18.2%であった。また、30%レスポンダー率における DE-117 点眼液群とプラセボ点眼液群との群間差（DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値）は、0.002%群及び 0.0025%群でそれぞれ 27.3%（P=0.0226）及び 18.2%（P=0.1105）であり、0.002% DE-117 点眼液群の 30%レスポンダー率はプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意に高かった。

（5） 安全性

1） 有害事象

有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.6.2-21 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.2-22 及び表 2.7.6.2-23 に示した。

治療期に発現した有害事象は、プラセボ点眼液群で 10.5%（2/19 例）、0.002% DE-117 点眼液群で 40.9%（9/22 例）及び 0.0025% DE-117 点眼液群で 45.5%（10/22 例）に認められた。そのうち、副作用（治験薬との因果関係ありと判断された有害事象）はプラセボ点眼液群では認められず、0.002% DE-117 点眼液群で 36.4%（8/22 例）、0.0025% DE-117 点眼液群で 40.9%（9/22 例）に認められた。

DE-117 点眼液群において高頻度（5%以上）に認められた有害事象は 0.002% DE-117 点眼液群で結膜充血 22.7%（5/22 例）、角膜肥厚 9.1%（2/22 例）及び鼻咽頭炎 9.1%（2/22 例）、0.0025% DE-117 点眼液群で結膜充血 27.3%（6/22 例）及び角膜肥厚 13.6%（3/22 例）であった。

治療期に重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象の重症度は 0.002% DE-117 点眼液群で発現したインフルエンザ（中等度、治験薬との因果関係なし）を除きすべて軽度であり、治験薬投与中又は終了後、速やかに回復又は軽快した。0.002% DE-117 点眼液群の有害事象及び副作用の発現率は 0.0025%群より低かった。

有害事象のため治験薬の投与中止に至った症例は 1 例（被験者識別コード：1172-09-01、PT：眼圧上昇、0.0025% DE-117 点眼液群）に認められた。当該症例は中止基準に該当する眼圧（>34mmHg）が測定されたため治験中止となった。なお、当該症例には別途発現した有害事象（PT：背部痛）治療のため、当該有害事象（PT：眼圧上昇）発現日前日にステロイドが投与されていた。当該事象は治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の投与中止後に適切な治療にて回復した。

Confidential

表 2.7.6.2-21. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（安全性解析対象集団）（ステージ 1）

	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
有害事象	2 (10.5%)	9 (40.9%)	10 (45.5%)
重篤な有害事象	0	0	0
副作用	0	8 (36.4%)	9 (40.9%)
重篤な副作用	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0
有害事象による中止	0	0	1 (4.5%)
眼の有害事象	1 (5.3%)	8 (36.4%)	9 (40.9%)
重篤な有害事象	0	0	0
副作用	0	7 (31.8%)	9 (40.9%)
重篤な副作用	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0
有害事象による中止	0	0	1 (4.5%)
眼以外の有害事象	1 (5.3%)	3 (13.6%)	5 (22.7%)
重篤な有害事象	0	0	0
副作用	0	1 (4.5%)	0
重篤な副作用	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.3.1.1 より引用

表 2.7.6.2-22. 有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）（ステージ 1）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
眼障害	1 (5.3%)	8 (36.4%)	9 (40.9%)
結膜充血	0	5 (22.7%)	6 (27.3%)
角膜肥厚	0	2 (9.1%)	3 (13.6%)
眼刺激	0	0	1 (4.5%)
眼痛	0	1 (4.5%)	0
眼そう痒症	0	1 (4.5%)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (4.5%)
羞明	0	0	1 (4.5%)
硝子体浮遊物	0	0	1 (4.5%)
角膜上皮欠損	1 (5.3%)	0	0
眼脂	1 (5.3%)	0	0
眼瞼そう痒症	1 (5.3%)	0	0
臨床検査	0	1 (4.5%)	2 (9.1%)
白血球数増加	0	1 (4.5%)	1 (4.5%)
血圧上昇	0	0	1 (4.5%)
眼圧上昇	0	0	1 (4.5%)
感染症および寄生虫症	0	2 (9.1%)	0
鼻咽頭炎	0	2 (9.1%)	0
インフルエンザ	0	1 (4.5%)	0

Confidential

表 2.7.6.2-22. 有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）（ステージ 1）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.3%)	0	2 (9.1%)
靭帯捻挫	0	0	1 (4.5%)
肋骨骨折	0	0	1 (4.5%)
挫傷	1 (5.3%)	0	0
胃腸障害	0	0	1 (4.5%)
大腸ポリープ	0	0	1 (4.5%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.5%)
背部痛	0	0	1 (4.5%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 18.1.
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.3.1.2.1 より引用

表 2.7.6.2-23. 副作用の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）（ステージ 1）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
眼障害	0	7 (31.8%)	9 (40.9%)
結膜充血	0	5 (22.7%)	6 (27.3%)
角膜肥厚	0	2 (9.1%)	3 (13.6%)
眼刺激	0	0	1 (4.5%)
眼痛	0	1 (4.5%)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (4.5%)
羞明	0	0	1 (4.5%)
臨床検査	0	1 (4.5%)	0
白血球数増加	0	1 (4.5%)	0

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 18.1.
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.3.1.4.1 より引用

2)　臨床検査値

本治験において認められたすべての変動のうち、白血球数増加 2 例（0.002% DE-117 点眼液群及び 0.0025%群それぞれ 1 例ずつ）が有害事象と判断された。そのうち 0.002% DE-117 点眼液群に認められた 1 例は軽度及び因果関係ありと判断されたが、治験終了後の追跡調査で問題ない程度に回復したことが確認された。その他臨床検査値から特筆すべき安全性情報は同定されなかった。

Confidential

3） 血圧・脈拍数

関連する有害事象として、血圧上昇が 1 件（0.0025% DE-117 点眼液群）に認められたが、軽度であり、治験薬との因果関係なしと判断された。その他臨床的に問題となる変動は認められなかった。

4） 眼科的検査（中心角膜厚、細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査）

結膜充血について、ベースラインと比較して 2 段階以上悪化した症例は、0.002% DE-117 点眼液群の 1 例（被験者識別コード：1172-09-04）のみであった。なお当該症例の結膜充血は副作用と判断されており、治験薬投与終了後に臨床的に問題ない程度まで回復したことが確認された。その他の細隙灯検査及び眼底検査結果について問題となる変動は認められなかった。

LogMAR 視力の 0.2 以上の悪化は、0.0025% DE-117 点眼液群の 1 例（被験者識別コード：1172-16-06）に認められたが、治験終了後の追跡調査で治験開始前の状態に回復したことが確認された。なお、当該被験者は副作用として黄斑浮腫が認められており当該事象の回復と共に視力の回復が確認された。

各規定来院日におけるベースラインからの中心角膜厚の変化量を表 2.7.6.2-24 に、中心角膜厚がベースラインから 50 μm を超える増加を示した症例の割合を表 2.7.6.2-25 に示した。0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群では投与後 1 週から中心角膜厚の肥厚が認められたが、中心角膜厚がベースラインから 50 μm を超える増加を示した症例の割合は投与後 2 週以降減少していた。また、ベースラインからの中心角膜厚変化量の平均値は治験期間を通じて約 20 μm 程度であり、投与後 1 週から一定であった。

表 2.7.6.2-24. ベースラインからの中心角膜厚変化量
（安全性解析対象集団、評価眼・非評価眼）（ステージ 1）

		評価眼			非評価眼		
来院日	変化量 (um)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	n	19	22	22	19	22	22
	平均値（標準偏差）	0.6 (18.9)	24.0 (22.7)	23.3 (21.3)	-2.1 (12.0)	23.5 (26.7)	23.6 (16.5)
	中央値	3.0	24.5	17.5	0.0	20.5	25.0
	最小値,最大値	-68, 26	-15, 91	-7, 68	-24, 17	-27, 96	-6, 60
Week 2	n	18	22	22	18	22	22
	平均値（標準偏差）	4.8 (13.6)	23.6 (16.3)	20.4 (17.5)	1.5 (15.8)	23.7 (19.8)	19.9 (16.4)
	中央値	2.0	24.0	17.0	3.0	26.5	18.5
	最小値,最大値	-17, 39	-4, 58	0, 69	-23, 46	-17, 65	-5, 53
Week 4	n	18	22	21	18	22	21
	平均値（標準偏差）	7.9 (15.4)	17.7 (13.6)	16.5 (18.8)	1.3 (21.9)	16.9 (24.0)	20.2 (15.1)
	中央値	6.0	15.5	15.0	-1.0	13.5	16.0
	最小値,最大値	-9, 61	-5, 61	-15, 54	-40, 73	-43, 70	-3, 51

添付資料 5.3.5.1-1 Table 17.3.5.2.1 及び 17.3.5.2.2 より引用

Confidential

表 2.7.6.2-25. 中心角膜厚がベースラインから 50 µm を超える増加を示した症例の割合（安全性解析対象集団、評価眼・非評価眼）（ステージ 1）

		評価眼			非評価眼		
来院日	中心角膜厚	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)	プラセボ (N=19)	DE-117 0.002% (N=22)	DE-117 0.0025% (N=22)
Week 1	n	19	22	22	19	22	22
	50 µm 超増加した症例	0	2 (9.1%)	4 (18.2%)	0	3 (13.6%)	2 (9.1%)
Week 2	n	18	22	22	18	22	22
	50 µm 超増加した症例	0	1 (4.5%)	2 (9.1%)	0	2 (9.1%)	1 (4.5%)
Week 4	n	18	22	21	18	22	21
	50 µm 超増加した症例	1 (5.6%)	1 (4.5%)	2 (9.5%)	1 (5.6%)	2 (9.1%)	1 (4.8%)

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.3.5.3.1 及び 17.3.5.3.2 より引用

2.7.6.2.3　結果の要約（ステージ 2）

（1）　症例の内訳

ステージ 2 の症例の内訳を表 2.7.6.2-26 に示した。

2 群で計 253 例の文書同意を得、190 例の症例に治験薬が無作為に割付けられた。最初に治験薬が割付けられた症例は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に組入れられ、最終の症例の観察は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。7 例（0.002% DE-117 点眼液群 5 例、0.005% ラタノプロスト点眼液群 2 例）が、有害事象もしくは被験者都合により治験を中止し、治験を完了した症例は 183 例であった。

表 2.7.6.2-26. 症例の内訳（ステージ 2）

	DE-117 0.002%	ラタノプロスト	合計
文書同意			253
Intention-to-Treat Population	94 (100%)	96 (100%)	190 (100%)
安全性解析対象集団	94 (100%)	96 (100%)	190 (100%)
最大の解析対象集団 (FAS)	94 (100%)	95 (99.0%)	189 (99.5%)
治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS)	92 (97.9%)	95 (99.0%)	187 (98.4%)
治験完了例	89 (94.7%)	94 (97.9%)	183 (96.3%)
治験中止例	5 (5.3%)	2 (2.1%)	7 (3.7%)
治験中止理由:			
有害事象	2 (2.1%)	2 (2.1%)	4 (2.1%)
被験者都合	3 (3.2%)	0	3 (1.6%)

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.4.1 より引用

Confidential

(2) 解析対象集団

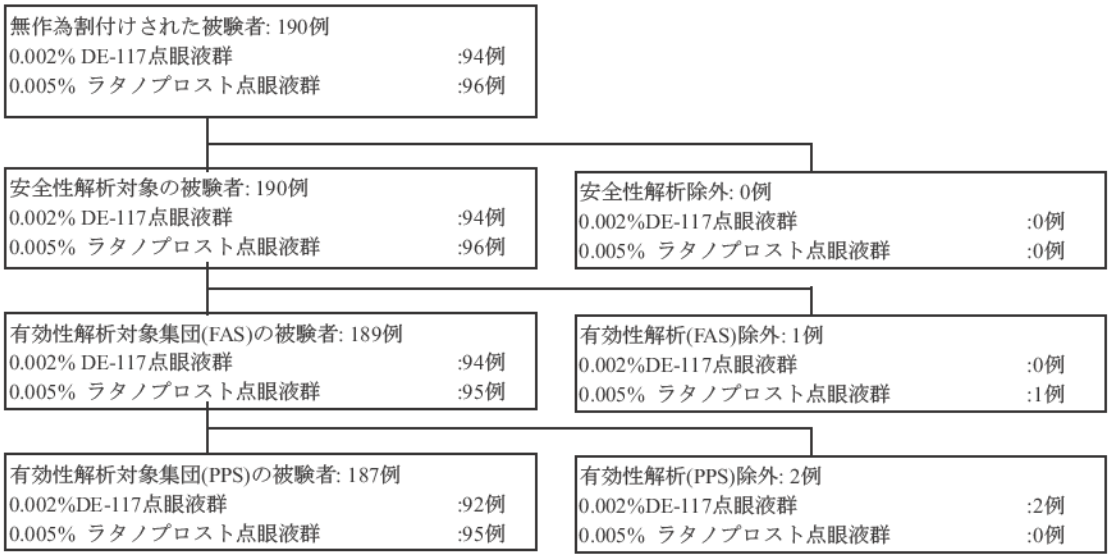
すべての有効性解析は FAS を対象として実施した。

安全性解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。

有効性解析対象集団(FAS、PPS)及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-26 及び図 2.7.6.2-6 にそれぞれ示した。

治験実施計画書からのすべての逸脱及び症例/データの取扱いの検討が必要な事項について、開鍵（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）前に症例検討を実施し、症例及びデータの取扱いについて検討し決定した。なお、安全性解析対象集団において除外された症例はなかった。

症例の取扱いを表 2.7.6.2-27 に、データの取扱いを表 2.7.6.2-28 に示した。



添付資料 5.3.5.1-1 Table 17.4.1 を改変

図 2.7.6.2-6. 有効性及び安全性の解析対象集団の内訳（ステージ 2）

表 2.7.6.2-27. 症例の取扱い（有効性解析対象集団）（ステージ 2）

投与群	被験者識別コード（治験薬番号）	内容	FAS	PPS
0.005% ラタノプロスト点眼液	1173-13-15（167 組 1 番）	ベースライン後に利用可能な眼圧データなし	×	×
0.005% ラタノプロスト点眼液	1173-27-01（127 組 1 番）	PGx の同意取得時期の逸脱	○	○
0.002% DE-117 点眼液	1173-01-09（101 組 2 番）	選択除外基準違反（除外基準 6）	○	○
0.002% DE-117 点眼液	1173-21-01（121 組 1 番）	コンプライアンス不良	○	×
0.002% DE-117 点眼液	1173-39-07（164 組 2 番）	コンプライアンス不良	○	×

表 2.7.6.2-28. データの取扱い（有効性解析対象集団）（ステージ 2）

投与群	被験者識別コード（治験薬番号）	逸脱内容	該当データ日	FAS	PPS
0.005% ラタノプロスト点眼液	1173-01-14（140 組 2 番）	併用禁止薬（有害事象治療のためのヒアレイン点眼液を新規投与）を使用	[redacted] (Visit 5)	○	×

（3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を、表 2.7.6.2-29 に示した。いずれの背景因子に関しても、特筆すべき群間の不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.2-29. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)（ステージ 2）

	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)	合計 (N=189)
割付け時の年齢（歳）			
n	94	95	189
平均値（標準偏差）	65.7 (9.8)	61.4 (13.4)	63.6 (11.9)
中央値	67.0	66.0	67.0
最小値,最大値	40, 85	31, 87	31, 87
年齢（歳）			
< 65	37 (39.4%)	42 (44.2%)	79 (41.8%)
>= 65	57 (60.6%)	53 (55.8%)	110 (58.2%)
性別			
男	43 (45.7%)	43 (45.3%)	86 (45.5%)
女	51 (54.3%)	52 (54.7%)	103 (54.5%)
診断名			
原発開放隅角緑内障（POAG）	37 (39.4%)	42 (44.2%)	79 (41.8%)
高眼圧症（OH）	57 (60.6%)	53 (55.8%)	110 (58.2%)
前治療薬			
なし	28 (29.8%)	31 (32.6%)	59 (31.2%)
β 遮断薬	40 (42.6%)	33 (34.7%)	73 (38.6%)
プロスタグランジン関連薬	49 (52.1%)	48 (50.5%)	97 (51.3%)
α 作動薬	3 (3.2%)	3 (3.2%)	6 (3.2%)
炭酸脱水酵素阻害薬	17 (18.1%)	10 (10.5%)	27 (14.3%)
その他	4 (4.3%)	1 (1.1%)	5 (2.6%)
日中眼圧 (mmHg)			
n	94	95	189
平均値（標準偏差）	23.78 (1.73)	23.40 (1.51)	23.59 (1.63)
中央値	23.59	23.00	23.00
最小値,最大値	22.0, 31.8	22.0, 29.7	22.0, 31.8
9 時の眼圧 (mmHg)			
n	94	95	189
平均値（標準偏差）	23.85 (1.87)	23.70 (1.87)	23.77 (1.87)
中央値	23.50	23.00	23.00
最小値,最大値	21.5, 32.5	22.0, 34.0	21.5, 34.0

表 2.7.6.2-29. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) （ステージ 2）（続き）

	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)	合計 (N=189)
13 時の眼圧 (mmHg)			
n	94	95	189
平均値（標準偏差）	23.83 (1.87)	23.40 (1.68)	23.61 (1.79)
中央値	23.13	23.00	23.00
最小値,最大値	22.0, 31.0	22.0, 30.0	22.0, 31.0
17 時の眼圧 (mmHg)			
n	94	95	189
平均値（標準偏差）	23.65 (1.98)	23.09 (1.49)	23.37 (1.77)
中央値	23.00	22.50	23.00
最小値,最大値	22.0, 34.0	22.0, 29.0	22.0, 34.0
中心角膜厚 (um)			
n	94	95	189
平均値（標準偏差）	553.4 (32.0)	552.9 (28.4)	553.1 (30.2)
中央値	554.5	555.0	555.0
最小値,最大値	482, 608	489, 615	482, 615
隅角（Shaffer 分類）			
Grade 3	17 (18.1%)	15 (15.8%)	32 (16.9%)
Grade 4	77 (81.9%)	80 (84.2%)	157 (83.1%)
緑内障性視野異常の有無			
なし	63 (67.0%)	62 (65.3%)	125 (66.1%)
あり	31 (33.0%)	33 (34.7%)	64 (33.9%)
緑内障性眼底異常の有無			
なし	54 (57.4%)	48 (50.5%)	102 (54.0%)
あり	40 (42.6%)	47 (49.5%)	87 (46.0%)

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.4.2.1 及び 17.4.3.1 より引用

Confidential

（4） 有効性

各規定来院日の平均日中眼圧を表 2.7.6.2-30 に、各規定来院日におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量及びその推移を表 2.7.6.2-31 及び図 2.7.6.2-7 に、その解析結果を表 2.7.6.2-32 に示した。

表 2.7.6.2-30. 日中眼圧 (FAS) （ステージ 2）

来院日	日中眼圧 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Baseline	n	94	95
	平均値（標準偏差）	23.78 (1.73)	23.40 (1.51)
	中央値	23.59	23.00
	最小値,最大値	22.0, 31.8	22.0, 29.7
Week 1	n	94	95
	平均値（標準偏差）	17.32 (2.21)	17.46 (2.36)
	中央値	17.59	17.17
	最小値,最大値	10.0, 23.3	11.7, 23.3
Week 2	n	92	95
	平均値（標準偏差）	17.76 (2.33)	17.21 (2.28)
	中央値	17.67	16.83
	最小値,最大値	12.0, 23.8	12.5, 23.8
Week 4	n	89	94
	平均値（標準偏差）	17.81 (2.41)	16.96 (2.24)
	中央値	17.67	16.50
	最小値,最大値	12.5, 24.5	12.8, 23.7
Week 4/LOCF [1]	n	94	95
	平均値（標準偏差）	17.75 (2.39)	16.91 (2.27)
	中央値	17.67	16.50
	最小値,最大値	12.5, 24.5	12.5, 23.7

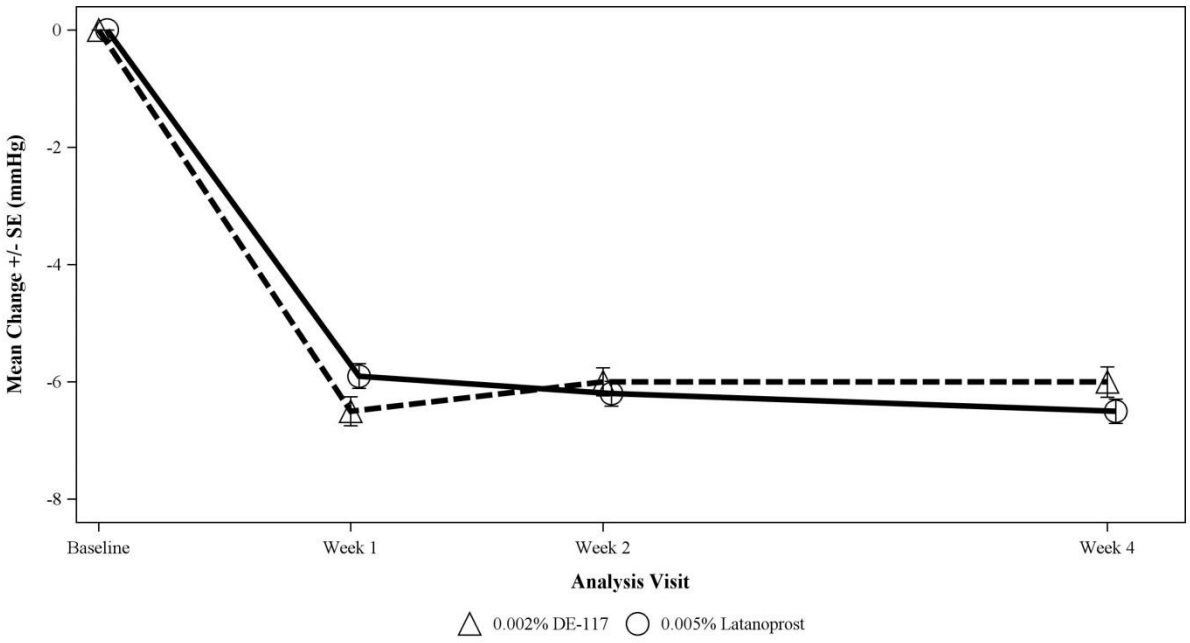
[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.1 より引用

Confidential

表 2.7.6.2-31. ベースラインからの日中眼圧変化量 (FAS) （ステージ 2）

来院日	眼圧変化量 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	n	94	95
	平均値（標準偏差）	-6.45 (2.40)	-5.94 (2.00)
	中央値	-6.17	-5.83
	最小値,最大値	-16.0, -1.2	-13.2, -1.0
Week 2	n	92	95
	平均値（標準偏差）	-6.04 (2.30)	-6.19 (2.08)
	中央値	-5.83	-6.00
	最小値,最大値	-14.7, -1.2	-14.5, -1.3
Week 4	n	89	94
	平均値（標準偏差）	-5.96 (2.45)	-6.45 (2.01)
	中央値	-6.00	-6.50
	最小値,最大値	-16.8, 0.3	-13.3, -1.7
Week 4/LOCF [1]	n	94	95
	平均値（標準偏差）	-6.03 (2.45)	-6.49 (2.03)
	中央値	-6.09	-6.50
	最小値,最大値	-16.8, 0.3	-13.3, -1.7

[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.2.1 より引用



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.1-1　Figure 17.5.1.2 より引用

図 2.7.6.2-7. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移 (FAS) （ステージ 2）

Confidential

表 2.7.6.2-32. ベースラインからの日中眼圧変化量の MMRM 法による解析結果 (FAS)（ステージ 2）

来院日	眼圧変化量 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-6.37 (0.22)	-6.02 (0.22)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	-0.35 (0.31)	
	差の 95%信頼区間	-0.96, 0.25	
	P 値	0.2530	
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-5.98 (0.22)	-6.27 (0.22)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	0.29 (0.31)	
	差の 95%信頼区間	-0.32, 0.89	
	P 値	0.3535	
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-5.93 (0.23)	-6.56 (0.22)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	0.63 (0.32)	
	差の 95%信頼区間	0.01, 1.26	
	P 値	0.0477	

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.2.2 より引用

1） 主要評価項目

Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量

Week 4 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、0.002% DE-117 点眼液群で-5.96±2.45 mmHg、0.005% ラタノプロスト点眼液群で-6.45±2.01 mmHg であった。

Week 4 における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群の変化量の群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値±標準誤差）は 0.63±0.32 mmHg、95%信頼区間は 0.01~1.26 mmHg であり、その上限値は非劣性マージンとして設定した 1.5 mmHg を超えず非劣性が検証された。一方、95%信頼区間の下限値は 0.01 mmHg であり統計的な有意差（P=0.0477）が認められたものの、群間差が 0.63±0.32 mmHg と小さいことから、臨床的意義はないと考えられた。

また、表 2.7.6.2-33 に示す感度分析により主解析結果の安定性が確認された。

表 2.7.6.2-33. 感度分析（ステージ 2）

解析方法	対象集団	欠測の取扱い	解析結果
MMRM	PPS	観察例（Observed Case）による解析	添付資料 5.3.5.1-1 Table 17.5.2.3
ANCOVA 固定効果：投与群 共変量：ベースライン眼圧	FAS	Last observation carried forward (LOCF)	添付資料 5.3.5.1-1 Table 17.5.2.4
	PPS	LOCF	添付資料 5.3.5.1-1 Table 17.5.2.5

Confidential

2） 副次評価項目

i) Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15)におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量

Week 1 及び Week 2 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、0.002% DE-117 点眼液群で-6.45±2.40 mmHg 及び-6.04±2.30 mmHg、0.005% ラタノプロスト点眼液群で-5.94±2.00 mmHg 及び-6.19±2.08 mmHg であった。

Week 1 及び Week 2 における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との変化量の群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値±標準誤差）は-0.35±0.31 mmHg 及び 0.29±0.31 mmHg であった。Week 1 及び Week 2 における 95%信頼区間は-0.96~0.25 mmHg 及び-0.32~0.89 mmHg であり、その上限値は非劣性マージンとして設定した 1.5 mmHg を超えず、Week 1 及び Week 2 においても 0.002% DE-117 点眼液群は 0.005% ラタノプロスト点眼液群と比較して劣らない眼圧下降作用を示した。

ii) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率

各規定来院日におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率及びその推移を表 2.7.6.2-34 及び図 2.7.6.2-8 に、その解析結果を表 2.7.6.2-35 に示した。

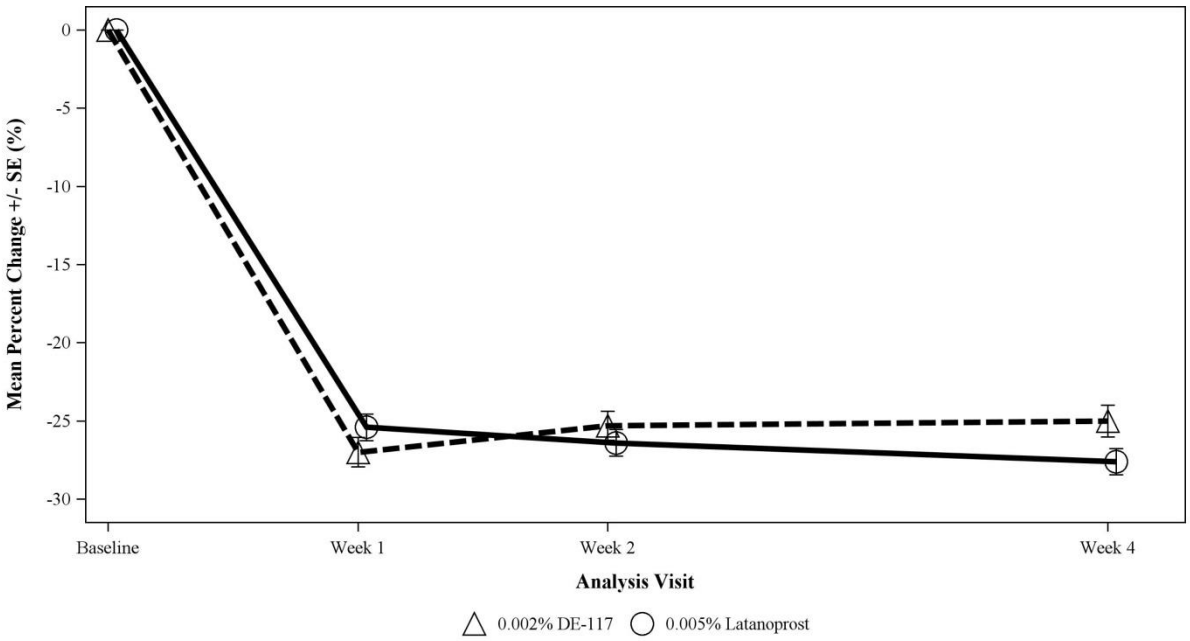
Week 1、Week 2 及び Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準偏差）は、0.002% DE-117 点眼液群で-26.97±9.12%、-25.29±8.96%及び-24.96±9.51%、0.005% ラタノプロスト点眼液群で-25.43±8.32%、-26.43±8.38%及び-27.56±8.17%であった。点推定値において、Week 1 で 0.002% DE-117 点眼液群が 0.005% ラタノプロスト点眼液群より大きい眼圧下降を示したが、Week 2 及び Week 4 では 0.005% ラタノプロスト点眼液群が 0.002% DE-117 点眼液群より大きい眼圧下降を示した。

Week 1、Week 2 及び Week 4 における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との変化率の群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値±標準誤差）は-1.35±1.27%、1.22±1.27%及び 2.75±1.31%であった。Week 1、Week 2 及び Week 4 における 95%信頼区間は-3.86~1.16%、-1.28~3.73%及び 0.16~5.33%であり、Week 4 においては 0.005% ラタノプロスト点眼液群は 0.002% DE-117 点眼液群より統計的に有意な眼圧下降を示した。

表 2.7.6.2-34. ベースラインからの日中眼圧変化率 (FAS) （ステージ 2）

来院日	眼圧変化率 (%)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	n	94	95
	平均値（標準偏差）	-26.97 (9.12)	-25.43 (8.32)
	中央値	-25.42	-25.35
	最小値,最大値	-54.9, -4.9	-53.0, -4.1
Week 2	n	92	95
	平均値（標準偏差）	-25.29 (8.96)	-26.43 (8.38)
	中央値	-24.31	-26.47
	最小値,最大値	-55.0, -4.9	-48.9, -5.3
Week 4	n	89	94
	平均値（標準偏差）	-24.96 (9.51)	-27.56 (8.17)
	中央値	-25.77	-28.26
	最小値,最大値	-52.9, 1.4	-45.0, -6.8
Week 4/LOCF [1]	n	94	95
	平均値（標準偏差）	-25.24 (9.44)	-27.73 (8.30)
	中央値	-25.89	-28.26
	最小値,最大値	-52.9, 1.4	-45.0, -6.8

[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.3.1 より引用



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.1-1　Figure17.5.1.3 より引用

図 2.7.6.2-8. ベースラインからの平均日中眼圧変化率の推移 (FAS) （ステージ 2）

Confidential

表 2.7.6.2-35. ベースラインからの日中眼圧変化率の MMRM 法による解析結果 (FAS)（ステージ 2）

来院日	眼圧変化率 (%)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-26.88 (0.90)	-25.53 (0.90)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	-1.35 (1.27)	
	差の 95%信頼区間	-3.86, 1.16	
	P 値	0.2904	
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-25.31 (0.90)	-26.53 (0.89)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	1.22 (1.27)	
	差の 95%信頼区間	-1.28, 3.73	
	P 値	0.3376	
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-25.05 (0.93)	-27.80 (0.92)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	2.75 (1.31)	
	差の 95%信頼区間	0.16, 5.33	
	P 値	0.0373	

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.3.2 より引用

iii) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量

ベースラインからの平均眼圧変化量及びその推移を表 2.7.6.2-36 及び図 2.7.6.2-9 に示した。さらに、各測定時点における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との変化量の群間差において、9 時、13 時及び 17 時における解析結果を表 2.7.6.2-37~表 2.7.6.2-39 に示した。

点推定値において、Week 1 の全ての測定時点で 0.002% DE-117 点眼液群が 0.005% ラタノプロスト点眼液群より大きい眼圧下降を示したが、Week 4 の全ての測定時点では 0.005% ラタノプロスト点眼液群が 0.002% DE-117 点眼液群より大きい眼圧下降を示した。

9 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との変化量の群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値±標準誤差）は 0.01±0.35mmHg、0.51±0.36mmHg 及び 0.92±0.33mmHg であった。Week 1、Week 2 及び Week 4 における 95%信頼区間は、-0.67~0.69mmHg、-0.21~1.22mmHg 及び 0.27~1.58mmHg であり、Week 4 では、その上限値は非劣性マージンとして設定した 1.5mmHg を超えており、下限値も 0.27mmHg で統計的に有意な差（P=0.0061）が認められた。

13 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との変化量の群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値±標準誤差）は-0.57±0.34mmHg、0.24±0.33mmHg 及び 0.62±0.35mmHg であった。Week 1 においては 0.002% DE-117 点眼液群が 0.005% ラタノプロスト点眼液群より大きい眼圧下降を示し、Week 2 及び Week 4 では 0.005% ラタノプロスト点眼液群が 0.002% DE-117 点眼液群より大きい眼圧下降を示した。また、それぞれの 95%信頼区間は-1.23~0.10mmHg、-0.40~0.89mmHg

Confidential

及び-0.07~1.30mmHg であり、その上限値は非劣性マージンとして設定した 1.5mmHg を超えず、0.002% DE-117 点眼液群は 0.005% ラタノプロスト点眼液群と比較して劣らない眼圧下降作用を示した。

17 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との変化量の群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値±標準誤差）は-0.44±0.33mmHg、0.17±0.33mmHg 及び 0.42±0.35mmHg であり、Week 1 においては 0.002% DE-117 点眼液群が 0.005% ラタノプロスト点眼液群より大きい眼圧下降を示し、Week 2 及び Week 4 では 0.005% ラタノプロスト点眼液群が 0.002% DE-117 点眼液群より大きい眼圧下降を示した。また、それぞれの 95%信頼区間は-1.09~0.21mmHg、-0.47~0.82mmHg 及び-0.28~1.11mmHg であり、その上限値は非劣性マージンとして設定した 1.5mmHg を超えず、0.002% DE-117 点眼液群は 0.005% ラタノプロスト点眼液群と比較して劣らない眼圧下降作用を示した。

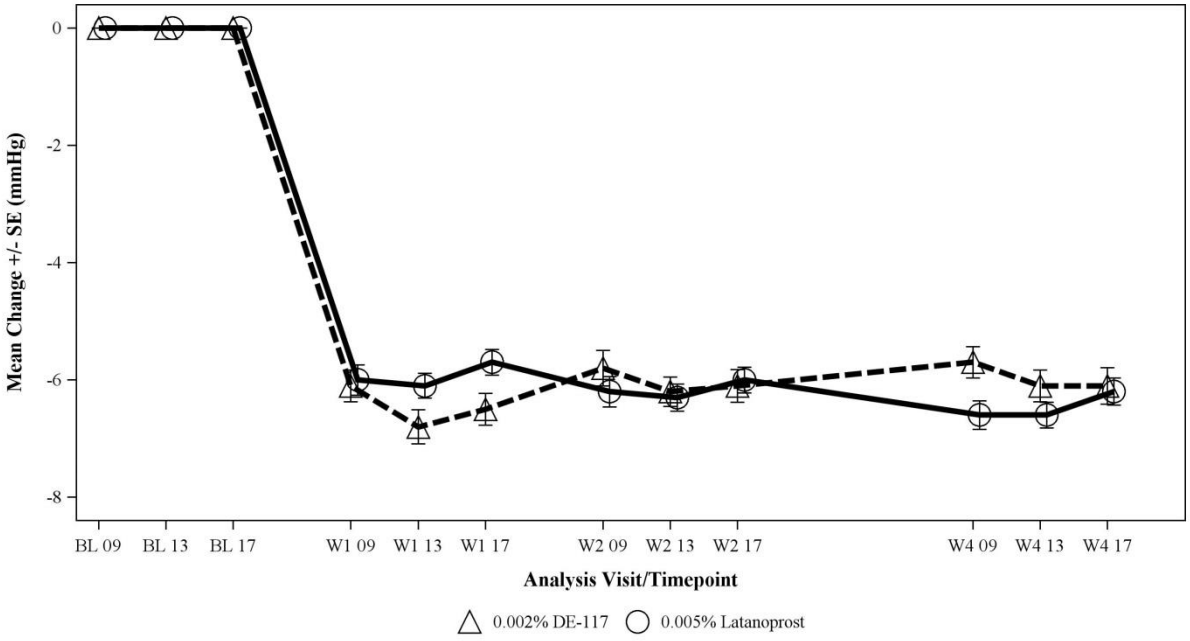
以上の結果より、Week 1 の全ての測定時点において、0.002% DE-117 点眼液群は 0.005% ラタノプロスト点眼液群より大きい眼圧下降を示したが、Week 4 の全ての測定時点においては、0.005% ラタノプロスト点眼液群が 0.002% DE-117 点眼液群より大きい眼圧下降を示した。しかし、Week 4 の 9 時を除くすべての測定時点において、0.002% DE-117 点眼液群は 0.005% ラタノプロスト点眼液群と比較して劣らない眼圧下降作用を示した。

表 2.7.6.2-36. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量 (FAS)（ステージ 2）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	9 時	n	94	95
		平均値（標準偏差）	-6.05 (2.63)	-5.98 (2.49)
		中央値	-6.00	-5.50
		最小値,最大値	-16.5, -0.5	-15.0, 1.0
	13 時	n	94	95
		平均値（標準偏差）	-6.83 (2.77)	-6.11 (2.06)
		中央値	-6.50	-6.00
		最小値,最大値	-17.5, -2.0	-12.5, -1.0
	17 時	n	94	95
		平均値（標準偏差）	-6.48 (2.59)	-5.73 (2.19)
		中央値	-6.50	-6.00
		最小値,最大値	-15.5, -0.5	-12.0, -1.0
Week 2	9 時	n	92	95
		平均値（標準偏差）	-5.77 (2.83)	-6.22 (2.56)
		中央値	-5.50	-6.00
		最小値,最大値	-15.0, 1.0	-18.0, 2.0
	13 時	n	92	95
		平均値（標準偏差）	-6.24 (2.38)	-6.34 (2.21)
		中央値	-6.00	-6.50
		最小値,最大値	-16.0, 0.0	-14.0, -1.5
	17 時	n	92	95
		平均値（標準偏差）	-6.11 (2.72)	-5.99 (2.11)
		中央値	-6.00	-6.00
		最小値,最大値	-15.5, -0.5	-11.5, -1.0
Week 4	9 時	n	89	94
		平均値（標準偏差）	-5.67 (2.57)	-6.56 (2.36)
		中央値	-5.50	-6.50
		最小値,最大値	-15.5, 2.0	-15.0, 0.0
	13 時	n	89	94
		平均値（標準偏差）	-6.09 (2.58)	-6.58 (2.16)
		中央値	-6.00	-6.50
		最小値,最大値	-15.0, 2.0	-16.0, -0.5
	17 時	n	89	94
		平均値（標準偏差）	-6.11 (2.91)	-6.21 (2.21)
		中央値	-6.00	-6.00
		最小値,最大値	-20.0, 1.0	-11.0, -1.0

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.5.1 より引用

Confidential



SE：標準誤差
各時点についてベースラインの対応する時点からの変化量で示した
添付資料 5.3.5.1-1　Figure 17.5.2.2 より引用

図 2.7.6.2-9. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量の推移 (FAS) （ステージ 2）

表 2.7.6.2-37. 9 時におけるベースラインからの眼圧変化量の解析結果 (FAS) （ステージ 2）

来院日	眼圧変化量 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-6.01 (0.24)	-6.02 (0.24)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	0.01 (0.35)	
	差の 95%信頼区間	-0.67, 0.69	
	P 値	0.9849	
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-5.75 (0.26)	-6.26 (0.26)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	0.51 (0.36)	
	差の 95%信頼区間	-0.21, 1.22	
	P 値	0.1645	
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-5.70 (0.24)	-6.62 (0.23)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	0.92 (0.33)	
	差の 95%信頼区間	0.27, 1.58	
	P 値	0.0061	

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.5.2 より引用

表 2.7.6.2-38. 13 時におけるベースラインからの眼圧変化量の解析結果 (FAS)（ステージ 2）

来院日	眼圧変化量 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-6.75 (0.24)	-6.19 (0.24)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	-0.57 (0.34)	
	差の 95%信頼区間	-1.23, 0.10	
	P 値	0.0947	
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-6.17 (0.23)	-6.42 (0.23)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	0.24 (0.33)	
	差の 95%信頼区間	-0.40, 0.89	
	P 値	0.4570	
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-6.06 (0.25)	-6.68 (0.24)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	0.62 (0.35)	
	差の 95%信頼区間	-0.07, 1.30	
	P 値	0.0774	

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.5.3 より引用

表 2.7.6.2-39. 17 時におけるベースラインからの眼圧変化量の解析結果 (FAS)（ステージ 2）

来院日	眼圧変化量 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-6.33 (0.23)	-5.89 (0.23)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	-0.44 (0.33)	
	差の 95%信頼区間	-1.09, 0.21	
	P 値	0.1809	
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-5.98 (0.23)	-6.15 (0.23)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	0.17 (0.33)	
	差の 95%信頼区間	-0.47, 0.82	
	P 値	0.5989	
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-5.98 (0.25)	-6.40 (0.25)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	0.42 (0.35)	
	差の 95%信頼区間	-0.28, 1.11	
	P 値	0.2403	

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.5.4 より引用

Confidential

iv) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率

各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率を表 2.7.6.2-40 に示した。さらに、各測定時点における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との変化率の群間差において、9 時、13 時及び 17 時における解析結果を表 2.7.6.2-41~表 2.7.6.2-43 に示した。

点推定値において、Week 1 の全ての測定時点で 0.002% DE-117 点眼液群が 0.005% ラタノプロスト点眼液群より大きい眼圧下降を示したが、Week 2 及び Week 4 の全ての測定時点では 0.005% ラタノプロスト点眼液群が 0.002% DE-117 点眼液群より大きい眼圧下降を示した。

9 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との変化率の群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値±標準誤差）は 0.04±1.41%、2.10±1.48%及び 3.85±1.37%であり、Week 4 においては 0.005% ラタノプロスト点眼液群が 0.002% DE-117 点眼液群より大きい眼圧下降を示し、統計的な有意差が認められたが、Week 1 及び Week 2 では認められなかった。また、それぞれの 95%信頼区間は -2.74~2.82%、-0.81~5.01%及び 1.15~6.56%であった。

13 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との変化率の群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値±標準誤差）は-2.14±1.40%、1.02±1.35%及び 2.60±1.43%であり、Week 1 においては 0.002% DE-117 点眼液群が 0.005% ラタノプロスト点眼液群より大きい眼圧下降を示し、Week 2 及び Week 4 では 0.005% ラタノプロスト点眼液群が 0.002% DE-117 点眼液群より大きい眼圧下降を示したが、いずれの規定来院日においても、統計的な有意差は認められなかった。また、それぞれの 95%信頼区間は-4.89~0.62%、-1.64~3.68%及び-0.22~5.41%であった。

17 時（Week 1、Week 2 及び Week 4）における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との変化率の群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値±標準誤差）は-1.80±1.40%、0.87±1.39%及び 1.99±1.48%であり、Week 1 においては 0.002% DE-117 点眼液群が 0.005% ラタノプロスト点眼液群より大きい眼圧下降を示し、Week 2 及び Week 4 では 0.005% ラタノプロスト点眼液群が 0.002% DE-117 点眼液群より大きい眼圧下降を示したが、いずれの規定来院日においても、統計的な有意差は認められなかった。また、それぞれの 95%信頼区間は-4.56~0.96%、-1.88~3.61%及び-0.92~4.91%であった。

以上の結果より、平均眼圧変化量と同様に、Week 4 の 9 時時点では 0.005% ラタノプロスト点眼液群が 0.002% DE-117 点眼液群と比較して統計的に有意に大きい眼圧下降を示したものの（P=0.0054）、それ以外のすべての眼圧測定時点においては、0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との両群間差に統計的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2-40. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率 (FAS)（ステージ 2）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	9 時	n	94	95
		平均値（標準偏差）	-25.21 (10.10)	-25.12 (9.51)
		中央値	-24.00	-22.92
		最小値,最大値	-56.8, -2.3	-53.6, 4.2
	13 時	n	94	95
		平均値（標準偏差）	-28.42 (10.32)	-26.19 (8.77)
		中央値	-27.18	-26.09
		最小値,最大値	-66.7, -8.3	-53.2, -4.0
	17 時	n	94	95
		平均値（標準偏差）	-27.18 (9.89)	-24.83 (9.30)
		中央値	-27.27	-24.00
		最小値,最大値	-51.9, -2.2	-52.2, -4.2
Week 2	9 時	n	92	95
		平均値（標準偏差）	-24.01 (11.01)	-26.12 (9.48)
		中央値	-22.90	-26.09
		最小値,最大値	-57.7, 4.7	-52.9, 8.0
	13 時	n	92	95
		平均値（標準偏差）	-26.13 (9.30)	-27.12 (9.05)
		中央値	-25.76	-27.27
		最小値,最大値	-57.1, 0.0	-48.9, -6.3
	17 時	n	92	95
		平均値（標準偏差）	-25.53 (10.25)	-25.96 (8.91)
		中央値	-25.00	-26.09
		最小値,最大値	-52.0, -2.2	-46.0, -4.5
Week 4	9 時	n	89	94
		平均値（標準偏差）	-23.68 (10.09)	-27.54 (8.84)
		中央値	-23.08	-28.27
		最小値,最大値	-47.7, 9.3	-46.4, 0.0
	13 時	n	89	94
		平均値（標準偏差）	-25.60 (10.46)	-28.11 (8.72)
		中央値	-26.42	-28.60
		最小値,最大値	-51.7, 8.3	-53.3, -2.2
	17 時	n	89	94
		平均値（標準偏差）	-25.48 (10.62)	-26.90 (9.44)
		中央値	-26.09	-27.18
		最小値,最大値	-58.8, 4.3	-50.0, -4.2

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.6.1 より引用

Confidential

表 2.7.6.2-41. 9 時におけるベースラインからの眼圧変化率の解析結果 (FAS)（ステージ 2）

来院日	眼圧変化率 (%)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-25.14 (1.00)	-25.18 (0.99)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	0.04 (1.41)	
	差の 95%信頼区間	-2.74, 2.82	
	P 値	0.9755	
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-24.08 (1.05)	-26.18 (1.04)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	2.10 (1.48)	
	差の 95%信頼区間	-0.81, 5.01	
	P 値	0.1563	
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-23.84 (0.98)	-27.69 (0.96)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	3.85 (1.37)	
	差の 95%信頼区間	1.15, 6.56	
	P 値	0.0054	

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.6.2 より引用

表 2.7.6.2-42. 13 時におけるベースラインからの眼圧変化率の解析結果 (FAS)（ステージ 2）

来院日	眼圧変化率 (%)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-28.37 (0.99)	-26.23 (0.98)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	-2.14 (1.40)	
	差の 95%信頼区間	-4.89, 0.62	
	P 値	0.1281	
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-26.15 (0.96)	-27.17 (0.95)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	1.02 (1.35)	
	差の 95%信頼区間	-1.64, 3.68	
	P 値	0.4495	
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-25.69 (1.02)	-28.29 (1.00)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	2.60 (1.43)	
	差の 95%信頼区間	-0.22, 5.41	
	P 値	0.0706	

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.6.3 より引用

表 2.7.6.2-43. 17 時におけるベースラインからの眼圧変化率の解析結果 (FAS)
（ステージ 2）

来院日	眼圧変化率 (%)	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
Week 1	最小二乗平均（標準誤差）	-26.91 (0.99)	-25.11 (0.98)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	-1.80 (1.40)	
	差の 95%信頼区間	-4.56, 0.96	
	P 値	0.1993	
Week 2	最小二乗平均（標準誤差）	-25.37 (0.98)	-26.24 (0.97)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	0.87 (1.39)	
	差の 95%信頼区間	-1.88, 3.61	
	P 値	0.5344	
Week 4	最小二乗平均（標準誤差）	-25.35 (1.05)	-27.34 (1.03)
	ラタノプロスト群との差（標準誤差）	1.99 (1.48)	
	差の 95%信頼区間	-0.92, 4.91	
	P 値	0.1786	

薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM（Mixed Effect Model for Repeated Measures）法による解析結果
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.6.4 より引用

v)　20%レスポンダー率（ベースライン からの日中眼圧下降率：≥ 20%）

Week 4 の 20%レスポンダー率（ベースラインからの日中眼圧下降率が 20%以上）、25%レスポンダー率（ベースラインからの日中眼圧下降率が 25%以上）及び 30%レスポンダー率（ベースラインからの日中眼圧下降率が 30%以上）を表 2.7.6.2-44 に示した。

20%レスポンダー率は、0.002% DE-117 点眼液群で 76.6%及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群で 81.1%であった。また、20%レスポンダー率における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値）は-4.5%、その 95%信頼区間は-18.3~10.0%であった。0.005% ラタノプロスト点眼液群の Week 4 における 20%レスポンダー率は、0.002% DE-117 点眼液群より高かったが、統計的な有意差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.2-44. Week 4 におけるレスポンダー（ベースラインからの日中眼圧下降率：≧20%、≧25%、≧30%）の症例割合 (FAS) （ステージ 2）

レスポンダー率		DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=95)
20% レスポンダー率	n	94	95
	レスポンダー率	72 (76.6%)	77 (81.1%)
	ラタノプロスト群との差	-4.5%	
	差の 95%信頼区間	-18.3%, 10.0%	
	P 値（Fisher の正確検定）	0.4809	
25% レスポンダー率	n	94	95
	レスポンダー率	53 (56.4%)	63 (66.3%)
	ラタノプロスト群との差	-9.9%	
	差の 95%信頼区間	-23.7%, 4.7%	
	P 値（Fisher の正確検定）	0.1804	
30% レスポンダー率	n	94	95
	レスポンダー率	25 (26.6%)	38 (40.0%)
	ラタノプロスト群との差	-13.4%	
	差の 95%信頼区間	-27.6%, 0.5%	
	P 値（Fisher の正確検定）	0.0640	

Week 4 の眼圧値が欠測の場合 LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完した。被験者のベースラインからの日中眼圧下降率が xx%以上のとき xx%レスポンダーと定義した
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.5.7.1 より引用

vi) 25%レスポンダー率（ベースライン からの日中眼圧下降率：≥ 25%）

25%レスポンダー率は、0.002% DE-117 点眼液群で 56.4%及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群で 66.3%であった。また、25%レスポンダー率における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値）は-9.9%、その 95%信頼区間は-23.7~4.7%であった。0.005% ラタノプロスト点眼液群の Week 4 における 25%レスポンダー率は、0.002% DE-117 点眼液群より高かったが、統計的な有意差は認められなかった。

vii) 30%レスポンダー率（ベースライン からの日中眼圧下降率：≥ 30%）

30%レスポンダー率は、0.002% DE-117 点眼液群で 26.6%及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群で 40.0%であった。また、30%レスポンダー率における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値）は-13.4%、その 95%信頼区間は-27.6~0.5%であった。0.005% ラタノプロスト点眼液群の Week 4 における 30%レスポンダー率は、0.002% DE-117 点眼液群より高かったが、統計的な有意差は認められなかった。

（5） 安全性

1） 有害事象

有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.6.2-45 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.2-46 及び表 2.7.6.2-47 に示した。

治療期に発現した有害事象は、0.002% DE-117 点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群でそれぞれ 48.9%（46/94 例）及び 27.1%（26/96 例）に認められた。そのうち、副作用（治験薬との因果関係ありと判断された有害事象）は 39.4%（37/94 例）及び 18.8%（18/96 例）であり、0.002% DE-117 点眼液群は 0.005% ラタノプロスト点眼液群と比較して有害事象及び副作用の発現率が高かった。

DE-117 点眼液群において高頻度（5%以上）に認められた有害事象は 0.002% DE-117 点眼液群で結膜充血 24.5%（23/94 例）及び角膜肥厚 11.7%（11/94 例）、0.005% ラタノプロスト点眼液群で結膜充血 10.4%（10/96 例）及び点状角膜炎 7.3%（7/96 例）であった。

治療期に重篤な有害事象は認められなかった。

重要なリスクと規定した虹彩炎は 0.002% DE-117 点眼液群において 1 例（被験者識別コード：1173-01-09）認められた。重症度は軽度であり、治験薬との因果関係ありと判断された。治験終了後の追跡調査にて治験開始前の状態に回復したことが確認された。中等度の有害事象は 5 例に認められ、内訳は結膜充血 2 例（0.002% DE-117 点眼液群 1 例、0.005% ラタノプロスト点眼液群 1 例）、眼痛 1 例（0.005% ラタノプロスト点眼液群 1 例）、アデノウイルス結膜炎 1 例（0.002% DE-117 点眼液群 1 例）及びウイルス性腸炎 1 例（0.005% ラタノプロスト点眼液群 1 例）であった。高度の有害事象は認められなかった。

有害事象のため治験薬の投与中止に至った症例は 4 例（0.002% DE-117 点眼液群 2 例、0.005% ラタノプロスト点眼液群 2 例）に認められた。内訳はアデノウイルス性結膜炎 3 例（0.002% DE-117 点眼液群 2 例、0.005% ラタノプロスト点眼液群 1 例）及び動悸 1 例（0.005% ラタノプロスト点眼液群）であり、いずれの有害事象も治験薬との因果関係なしと判断された。また、いずれの事象も発現後の適切な処置により治験開始前の状態に回復/軽快したことが確認された。

Confidential

表 2.7.6.2-45. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（安全性解析対象集団）（ステージ 2）

	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=96)
有害事象	46 (48.9%)	26 (27.1%)
重篤な有害事象	0	0
副作用	37 (39.4%)	18 (18.8%)
重篤な副作用	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	1 (1.1%)	0
有害事象による中止	2 (2.1%)	2 (2.1%)
眼の有害事象	43 (45.7%)	21 (21.9%)
重篤な有害事象	0	0
副作用	37 (39.4%)	18 (18.8%)
重篤な副作用	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	1 (1.1%)	0
有害事象による中止	2 (2.1%)	1 (1.0%)
眼以外の有害事象	11 (11.7%)	9 (9.4%)
重篤な有害事象	0	0
副作用	0	0
重篤な副作用	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0
有害事象による中止	0	1 (1.0%)

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.6.1.1 より引用

表 2.7.6.2-46. 有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）（ステージ 2）

器官別大分類 基本語	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=96)
眼障害	40 (42.6%)	20 (20.8%)
結膜充血	23 (24.5%)	10 (10.4%)
角膜肥厚	11 (11.7%)	1 (1.0%)
眼痛	4 (4.3%)	1 (1.0%)
羞明	4 (4.3%)	0
眼そう痒症	2 (2.1%)	2 (2.1%)
眼の異物感	2 (2.1%)	0
霧視	2 (2.1%)	0
調節障害	1 (1.1%)	0
結膜出血	1 (1.1%)	1 (1.0%)
角膜障害	1 (1.1%)	0
複視	1 (1.1%)	0
眼脂	1 (1.1%)	0
眼刺激	1 (1.1%)	4 (4.2%)
睫毛の成長	1 (1.1%)	0
虹彩炎	1 (1.1%)	0
瞼板腺炎	1 (1.1%)	0
網膜滲出物	1 (1.1%)	0
閃輝暗点	1 (1.1%)	0
視力障害	1 (1.1%)	0
硝子体浮遊物	1 (1.1%)	0
眼の異常感	0	1 (1.0%)
眼瞼そう痒症	0	1 (1.0%)
角膜炎	0	1 (1.0%)
点状角膜炎	0	7 (7.3%)

Confidential

表 2.7.6.2-46. 有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）（ステージ 2）（続き）

器官別大分類 基本語	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=96)
感染症および寄生虫症	8 (8.5%)	6 (6.3%)
鼻咽頭炎	4 (4.3%)	2 (2.1%)
アデノウイルス結膜炎	3 (3.2%)	1 (1.0%)
結膜炎	1 (1.1%)	0
ウイルス性腸炎	0	1 (1.0%)
咽頭炎	0	2 (2.1%)
臨床検査	3 (3.2%)	2 (2.1%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (2.1%)	1 (1.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.1%)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1%)	0
血中カリウム増加	0	1 (1.0%)
神経系障害	2 (2.1%)	0
頭痛	2 (2.1%)	0
胃腸障害	1 (1.1%)	1 (1.0%)
歯周病	1 (1.1%)	0
歯肉痛	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1%)	0
倦怠感	1 (1.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1%)	0
喘息	1 (1.1%)	0
心臓障害	0	1 (1.0%)
動悸	0	1 (1.0%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 19.1.
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.6.1.2.1 より引用

Confidential

表 2.7.6.2-47. 副作用の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）（ステージ 2）

器官別大分類 基本語	DE-117 0.002% (N=94)	ラタノプロスト (N=96)
眼障害	36 (38.3%)	18 (18.8%)
結膜充血	23 (24.5%)	10 (10.4%)
角膜肥厚	11 (11.7%)	1 (1.0%)
羞明	4 (4.3%)	0
眼痛	2 (2.1%)	0
眼そう痒症	2 (2.1%)	2 (2.1%)
調節障害	1 (1.1%)	0
角膜障害	1 (1.1%)	0
眼脂	1 (1.1%)	0
眼刺激	1 (1.1%)	4 (4.2%)
睫毛の成長	1 (1.1%)	0
虹彩炎	1 (1.1%)	0
眼の異常感	0	1 (1.0%)
眼瞼そう痒症	0	1 (1.0%)
角膜炎	0	1 (1.0%)
点状角膜炎	0	5 (5.2%)
感染症および寄生虫症	1 (1.1%)	0
結膜炎	1 (1.1%)	0

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 19.1.
添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.6.1.4.1 より引用

2）　臨床検査値

本治験において認められたすべての変動のうち、有害事象と判断された変動は血中アルカリホスファターゼ増加 1 例（0.002% DE-117 点眼液群）、血中カリウム増加 1 例（0.005% ラタノプロスト点眼液群）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例（0.002% DE-117 点眼液群）、尿中ブドウ糖陽性 3 例（0.002% DE-117 点眼液群 2 例、0.005% ラタノプロスト点眼液群 1 例）であった。いずれも軽度であり、治験薬との因果関係なしと判断された。

3）　血圧・脈拍数

関連する有害事象として、動悸 1 例（0.005% ラタノプロスト点眼液群）が認められたが、軽度であり、治験薬との因果関係なしと判断された。

4）　眼科的検査（中心角膜厚、細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査）

結膜充血について、ベースラインと比較して 2 段階以上悪化した症例は、0.002% DE-117 点眼液群 7 例及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群 3 例に認められた。すべてのスコアの上昇は有害事象の結膜充血もしくは結膜炎又は他の有害事象のアデノウイルス性結膜炎に付随するものであった。その他の細隙灯検査及び眼底検査結果について問題となる変動は認められなかった。

Confidential

治験期間中に評価眼、非評価眼もしくは両眼が LogMAR 視力で 0.2 以上悪化した症例は、0.002% DE-117 点眼液群で 5 例、0.005% ラタノプロスト点眼液群で 1 例に認められた。1 例（被験者識別コード：1173-06-09、関連する有害事象名；アデノウイルス性結膜炎）を除き、臨床的に問題となる視力低下は認められなかった。

各規定来院日におけるベースラインからの中心角膜厚の変化量を表 2.7.6.2-48 に、中心角膜厚がベースラインから 50 µm を超える増加を示した症例の割合を表 2.7.6.2-49 に示した。0.002% DE-117 点眼液群の中心角膜厚は投与後 1 週から肥厚が認められ、ベースラインからの変化量の平均値は治験期間を通じて約 20 µm であった。また、中心角膜厚がベースラインから 50 µm を超える増加を示した症例の割合は、0.005% ラタノプロスト点眼液群では Week 4 の評価眼で認められた 1 例 (1.1%) のみであった一方、0.002% DE-117 点眼液群では Week 1 及び Week 4 の評価眼/非評価眼において、1 例 (1.1%) /2 例 (2.1%) 及び 4 例 (4.4%) /2 例 (2.2%) に認められた。

表 2.7.6.2-48. ベースラインからの中心角膜厚変化量
（安全性解析対象集団、評価眼・非評価眼）（ステージ 2）

		DE-117 0.002% (N=94)		ラタノプロスト (N=96)	
来院日	変化量 (µm)	評価眼	非評価眼	評価眼	非評価眼
Week 1	n	94	94	96	96
	平均値（標準偏差）	14.4 (18.6)	18.7 (16.7)	-0.1 (11.7)	0.6 (12.0)
	中央値	14.0	18.5	0.0	0.0
	最小値,最大値	-48, 56	-18, 72	-27, 33	-27, 39
Week 2	n	93	93	95	95
	平均値（標準偏差）	13.0 (15.5)	13.0 (15.0)	0.5 (10.5)	0.6 (11.9)
	中央値	11.0	12.0	0.0	1.0
	最小値,最大値	-33, 48	-35, 46	-26, 36	-38, 36
Week 4	n	90	90	94	94
	平均値（標準偏差）	15.1 (20.3)	15.1 (16.3)	1.9 (14.8)	1.5 (12.5)
	中央値	14.0	12.5	-0.5	0.0
	最小値,最大値	-63, 91	-20, 61	-22, 77	-22, 42

添付資料 5.3.5.1-1　Table17.6.5.2 より引用

表 2.7.6.2-49. 中心角膜厚がベースラインから 50 µm を超える増加を示した症例の割合
（安全性解析対象集団、評価眼・非評価眼）（ステージ 2）

		DE-117 0.002% (N=94)		ラタノプロスト (N=96)	
来院日	中心角膜厚	評価眼	非評価眼	評価眼	非評価眼
Week 1	n	94	94	96	96
	50 µm 超増加した症例	1 (1.1%)	2 (2.1%)	0	0
Week 2	n	93	93	95	95
	50 µm 超増加した症例	0	0	0	0
Week 4	n	90	90	94	94
	50 µm 超増加した症例	4 (4.4%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0

添付資料 5.3.5.1-1　Table 17.6.5.3.1 より引用

Confidential

2.7.6.2.4 結論

ステージ 1 の結果、DE-117 点眼液の両濃度ともプラセボ点眼液と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が確認され、0.002% DE-117 点眼液が 0.0025% DE-117 点眼液より優れた眼圧下降作用を有すると考えられた。また、安全性については、0.002% DE-117 点眼液が 0.0025% DE-117 点眼液より優れていると考えられた。

これらの有効性及び安全性の結果から、DE-117 点眼液の日本人における至適濃度は 0.002%であると考えられた。

ステージ 2 の結果、0.002% DE-117 点眼液は 0.005% ラタノプロスト点眼液と比較して劣らない眼圧下降作用を示した。また、安全性については 0.002% DE-117 点眼液は 0.005% ラタノプロスト点眼液より有害事象の発現が多く見られたものの、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

2.7.6.3 第Ⅲ相試験（01171504）

添付資料 5.3.5.2-3

治験の表題：DE-117 点眼液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併用におけるオープンラベル長期投与試験－第Ⅲ相－	
治験責任医師：[redacted] 他計 15 名	
治験実施施設：[redacted] 他計 15 医療機関	
公表文献：なし	
治験期間：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：第Ⅲ相

2.7.6.3.1 治験方法の概略

（1） 目的

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における 0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間点眼）の安全性及び眼圧下降作用をオープンラベルによる多施設共同試験により検討する。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）と併用した場合の安全性及び眼圧下降作用を検討する。

また、本治験の目的とは別に、開放隅角緑内障又は高眼圧症に対する DE-117 点眼液の応答性を予測できるバイオマーカーを探索的に研究するため、また、DE-117 点眼液の評価に直接関与はしないが、将来的に緑内障をはじめとする眼科疾患の病態解明に用いる可能性を見据え、同意を得られた被験者を対象に血液を収集、DNA を抽出し、保管する。なお、解析研究に関しては、具体的に解析・研究計画が確定した時点で、新たにファーマコゲノミクス検討実施計画書を作成し、別途妥当性検討を行った後、実施する。

（2） 治験方法

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）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症と診断された患者を対象に 1～4 週間の washout 期間の後、有効性評価眼の Day 1 の日中眼圧（ベースライン日中眼圧）により、コホート 1 と 2 に割付け安全性及び眼圧下降作用を検討した。

- コホート 1：有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 16 mmHg 以上 22 mmHg 未満の被験者集団とし、グループ 1〔DE-117 点眼液単剤（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）〕に割付けた。
- コホート 2：有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 22 mmHg 以上 34 mmHg 以下の被験者集団をコホート 2 とし、置換ブロック法を用いてグループ 2〔DE-117 点眼液単剤（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）又はグループ 3〔DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、52

週間両眼点眼）及び 0.5% チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間両眼点眼）併用〕に、1:1 の割合で無作為に割付けた。

（3） 被験者数

目標症例数：120 例（各グループ 40 例）

【設定根拠】

日本人における DE-117 点眼液の有効性及び安全性評価に際して 52 週点眼例を 100 例確保するため目標症例数を 120 例と設定した。また、各コホート及び各グループの内訳として下表のとおり設定した。

コホート	グループ	目標症例数	治験薬（用法）	ベースライン日中眼圧 (mmHg)
1	1	40	DE-117 点眼液（1 日 1 回）	$16 \leq x < 22$
2	2	40	DE-117 点眼液（1 日 1 回）	$22 \leq x \leq 34$
	3	40	DE-117 点眼液（1 日 1 回）＋ チモロール点眼液（1 日 2 回）	$22 \leq x \leq 34$

Visit 2 のベースライン日中眼圧が 16 mmHg 以上 22 mmHg 未満の被験者集団（コホート 1/グループ 1）を 40 例とし、22 mmHg 以上 34 mmHg 以下の被験者集団（コホート 2）を 80 例とした。コホート 2 は、β 受容体遮断薬との併用時の有効性及び安全性を確認するために、グループ 2（DE-117 点眼液単剤投与）を 40 例、グループ 3（DE-117 点眼液及びチモロール点眼液併用投与）を 40 例とした。

（4） 診断及び主な組入れ基準

1） 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）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症と診断された患者

2） 主な選択基準

i) 同意取得時

1. 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）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症
2. 年齢：20 歳以上
3. 性別：不問

ii) Washout 期開始時

4. 両眼の矯正視力が 0.2 以上
5. 両眼の隅角が Shaffer の分類で 2 以上

Confidential

6. 両眼の中心角膜厚が 480 μm 以上 600 μm 以下

iii) Washout 期終了時

7. 少なくともいずれか一方の眼圧がすべての測定時点において 16 mmHg 以上、両眼とも 34 mmHg 以下

3） 主な除外基準

i) Washout 期開始時

1. 治験期間中に視野障害が進行するおそれがある
2. 高度の視野障害（例えば Humphrey 視野計の平均偏差が-12 dB 未満）を有する
3. 圧平眼圧計による正確な眼圧測定を妨げる可能性のある何らかの角膜の異常又はその他の疾患を有する
4. 虹彩炎又はぶどう膜炎の既往を有する
5. 活動性の外眼部疾患、眼あるいは眼瞼の炎症、感染症を有する
6. 治験期間中に進行するおそれのある網膜疾患（黄斑浮腫、網膜はく離、糖尿病網膜症等）を有する
7. 以下①～③のいずれかに該当する〔①気管支喘息、又はその既往を有する②気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患を有する③心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、心原性ショックを有する〕
8. 角膜屈折矯正手術の既往を有する
9. 緑内障に対する観血的手術（レーザー治療を含む）の既往を有する
10. Washout 期開始前 90 日以内に前眼部又は内眼の手術（緑内障以外）の既往を有する
11. 重度の眼外傷の既往を有する
12. 治験期間中に使用する予定の薬剤（塩化ベンザルコニウム、点眼麻酔薬、フルオレセイン等）及びβ遮断薬に対し、薬物アレルギーの既往を有する
13. 治験期間中に併用禁止薬の使用又は併用禁止療法を施行する予定がある
14. 治験期間中にコンタクトレンズの装用を必要とする
15. 過去に DE-117 点眼液の治験に参加したことがある（ただし、治験薬を点眼しなかった患者は可とする）

Confidential

16. 妊婦、授乳中、妊娠している可能性（例えば妊娠検査が陽性）がある、治験期間中に妊娠を希望する又は治験期間中に適切な避妊が行えない女性

ii) Washout 期中又は Washout 期終了時

17. 安全性上不適格と判断される疾患を有する（重度の循環器疾患、呼吸器疾患、肝・胆道系疾患、消化器疾患、泌尿器疾患、腎疾患、血液疾患、内分泌疾患、免疫疾患、悪性腫瘍等）

18. アルコール、薬物（フェンサイクリジン、コカイン、覚醒剤、大麻、モルヒネ）の乱用又は依存している

（5） 投与方法

1） 治験薬剤

0.002% DE-117 点眼液〔製造番号: C021104（表示製造番号: D01171504-1）〕

0.5% チモロール点眼液〔製造番号: C021301（表示製造番号: D01171504-2）〕

2） 用法・用量

単剤療法群（グループ 1、グループ 2）

・ 0.002% DE-117 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時）、両眼点眼

併用療法群（グループ 3）

・ 0.002% DE-117 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時）、両眼点眼
＋0.5% チモロール点眼液：1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時、21 時）、両眼点眼

3） 投与期間

52 週間

4） 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.3-1 に示した。

Confidential

表 2.7.6.3-1. 検査・観察スケジュール

観察項目		Washout 期		治療期								
		Visit 1 (Washout 期開始)	Washout 期間 [10]	Visit 2 (Day 1)	Visit 3 2 週 (Day 15±3)	Visit 4 4 週 (Day 29±3)	Visit 5 8 週 (Day 57±7)	Visit 6 12 週 (Day 85±7)	Visit 7 26 週 (Day 183±7)	Visit 8 40 週 (Day 281±7)	Visit 9 52 週 (Day 365±7)	中止時 [11]
文書同意の取得 [1]		X										
選択/除外基準の確認		X		X								
症例の登録（本登録）				X								
被験者背景		X		X								
点眼遵守状況					X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬の確認		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
血圧・脈拍数測定 [2]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
細隙灯顕微鏡検査 [2]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
前眼部所見観察				X [3]	X	X	X	X	X	X	X	X
屈折度数・角膜曲率半径測定 [2]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
視力検査 [2]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
眼圧測定 [4]	9 時±30 分	X（午前中）		X	X	X	X	X	X	X	X	X
	13 時±30 分			X	X	X	X	X	X	X	X	X
	17 時±30 分			X	X	X	X	X	X	X	X	X
中心角膜厚測定 [5]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
角膜内皮細胞密度測定 [5]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
隅角検査 [6]		X [7]										
視野検査		X [7]							X		X	X
眼底検査 [8]		X							X		X	X
臨床検査（血液、尿、尿中 hCG 検査）[9]		X							X		X	X
有害事象					X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬配布				X	X	X	X	X	X	X		
治験薬回収					X	X	X	X	X	X	X	X
PGx [12]	文書同意の取得				X							X
	採血								X		X	X

Confidential

1. 文書同意取得後 30 日以内に Washout 期を開始する
2. 朝 9 時（Visit 1 は午前中）の眼圧測定前に実施する
3. 前眼部写真撮影を行い、Visit 3（2 週）以降の比較評価に用いる
4. 各測定の眼圧値は、Goldmann 圧平眼圧計にて 2 回連続して測定した平均値とする。2 回の測定値に 3 mmHg 以上の差異が生じた場合、3 回目の測定を行い中央値を採用する
5. 朝 9 時（Visit 1 は午前中）の眼圧測定後、及びグループ 3 は 0.5% チモロール点眼液の点眼前に実施する
6. 中心角膜厚測定及び角膜内皮細胞密度測定後に実施する
7. Washout 期開始前 3 ヵ月以内に実施している場合は Washout 期開始日のデータとして利用可能とする
8. 無散瞳下で実施する
9. 検査結果の確認は Visit 2 (Day1) の本登録前までに実施する。尿中 hCG 検査は妊娠の可能性のない女性は実施不要
10. 同意取得後、Washout 期に移行する。Washout 期では、眼圧下降を目的とした前治療薬の使用状況に従い、下記の Washout 期間を設ける。各 Washout 期間の許容範囲は +7 日間とする。前治療薬なしの場合はコンタクトレンズ装用期間の調整（治験薬投与 1 週間前から装用不可）及び臨床検査結果を考慮し、1 週間の Washout 期間を設ける。ただし、コンタクトレンズ非装用及び臨床検査結果の入手が早期に行えた場合は、Washout 期間の短縮も可能とする。また、配合剤もしくは 2 剤以上使用している場合は両有効成分のうち Washout 期間の長い方を選択する

    前治療薬なし‥‥‥

5） 併用薬及び併用療法

i) 併用禁止薬

以下に記載した薬剤（一般用医薬品を含む）の併用は、治験期間を通じて禁止した。

1) 緑内障又は高眼圧症に対する治療薬

2) すべてのβ遮断薬

3) 副腎皮質ステロイド剤。ただし、眼瞼以外の皮膚局所投与（※）については可とする。

※ 粘膜（例：鼻腔、中耳・内耳、口腔、気道、直腸内投与等）への投与は不可。

4) 他の臨床試験薬（治験薬、製造販売後臨床試験薬含む）

ii) 併用可能薬

併用禁止薬以外の薬剤の新規投与・投与中止、又は用法･用量の変更は可とした。なお、併用禁止薬以外の眼科局所製剤を使用する場合には、治験薬との点眼間隔は 5 分以上あけた（ヒアルロン酸ナトリウム・眼軟膏・油性点眼薬等は最後に点眼・点入した）。

iii) 併用禁止療法

治験期間を通じて以下の治験薬の有効性・安全性評価に影響を及ぼす非薬物療法は禁止した。

1) 眼に対するレーザー治療

2) 眼に対する観血的手術

3) コンタクトレンズ装用（少なくとも治験薬投与 1 週間前から装用不可）

4) 涙点プラグ、外科的涙点閉鎖術等

iv) 併用可能療法

併用禁止療法以外の非薬物療法の新規開始・中止、又は内容の変更は可とした。

（6） 評価基準

1） 有効性

・ ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率

・ ベースラインからの平均眼圧変化量及び変化率

Confidential

2） 安全性

・ 有害事象

・ 臨床検査値

・ 血圧・脈拍数

・ 眼科的検査（中心角膜厚測定、細隙灯顕微鏡検査、前眼部所見観察、屈折度数・角膜曲率半径測定、視力検査、角膜内皮細胞密度測定、眼底検査、視野検査）

（7） 統計手法

1） 解析対象集団

i) 有効性解析対象集団:

被験薬を少なくとも 1 回点眼し、有効性評価眼についてベースライン (Day 1) 及びその後に少なくとも 1 回の検査日の眼圧測定値が利用できる被験者の集団とした。

ii) 安全性解析対象集団:

被験薬を少なくとも 1 回点眼し、安全性に関する何らかの情報が得られている被験者の集団とした。

2） 有効性の解析

有効性の解析は有効性評価眼を対象に行った。Day 1 をベースラインとした。有効性評価眼はベースライン (Day 1) の日中眼圧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眼とした。

i) ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率

群毎に、各規定来院における平均日中眼圧及びベースライン (Day 1) からの変化量の平均、標準偏差を示し、対応のある t 検定を行った。変化率についても、同様の算出を行った。

ii) ベースラインからの平均眼圧変化量及び変化率

群毎に、規定来院の各測定時点における平均眼圧及びベースライン (Day 1) からの変化量の平均、標準偏差を示した。変化率についても、同様の算出を行った。

3） 安全性の解析

i） 有害事象

治療期に発現した有害事象及び副作用について、単剤群（グループ 1 及び 2）並びに併用群（グループ 3）毎に各事象の発現例数と発現率を集計した。なお、症例報告書に記載されたすべての有害事象は、MedDRA (Ver.20.0) の適切な下層語 (LLT) に読み替え、基本語 (PT) と器官別大分類 (SOC) で表示した。

ii） 眼科的検査、血圧・脈拍数、臨床検査値

データの特性に応じ、各 Visit について投与群別に測定値とベースラインからの変化について記述統計量で示した。

4） 有意水準

検定の有意水準は両側 5%とし、区間推定の信頼係数は両側 95%とした。

2.7.6.3.2 結果の要約

（1） 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。

3 グループで計 150 例の文書同意を得、治療期に移行した症例は 125 例（グループ 1：48 例、グループ 2：37 例、グループ 3：40 例）であった。最初の症例は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に組入れられ、最終の症例の観察は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

30 例（グループ 1：11 例、グループ 2：6 例、グループ 3：13 例）が治験を中止し、Week 52 完了例は 95 例（グループ 1：37 例、グループ 2：31 例、グループ 3：27 例）であった。また、Week 26、Week 52 又は治験中止時に、DNA を収集した症例は 105 例（グループ 1：44 例、グループ 2：32 例、グループ 3：29 例）であった。

表 2.7.6.3-2. 症例の内訳

	グループ 1	グループ 2	グループ 1 + 2	グループ 3	合計
同意取得					150
Intention-to-Treat Population	48 (100%)	37 (100%)	85 (100%)	40 (100%)	125 (100%)
安全性解析対象集団	48 (100%)	37 (100%)	85 (100%)	40 (100%)	125 (100%)
有効性解析対象集団	48 (100%)	37 (100%)	85 (100%)	40 (100%)	125 (100%)
完了例	37 (77.1%)	31 (83.8%)	68 (80.0%)	27 (67.5%)	95 (76.0%)
治験中止例	11 (22.9%)	6 (16.2%)	17 (20.0%)	13 (32.5%)	30 (24.0%)
治験中止理由:					
有害事象	8 (16.7%)	1 (2.7%)	9 (10.6%)	7 (17.5%)	16 (12.8%)
効果不十分	2 (4.2%)	2 (5.4%)	4 (4.7%)	1 (2.5%)	5 (4.0%)
対象疾患の悪化	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
治験実施計画書逸脱	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)

Confidential

表 2.7.6.3-2. 症例の内訳（続き）

	グループ 1	グループ 2	グループ 1 + 2	グループ 3	合計
被験者都合	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	3 (7.5%)	4 (3.2%)
その他	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.1.1 より引用

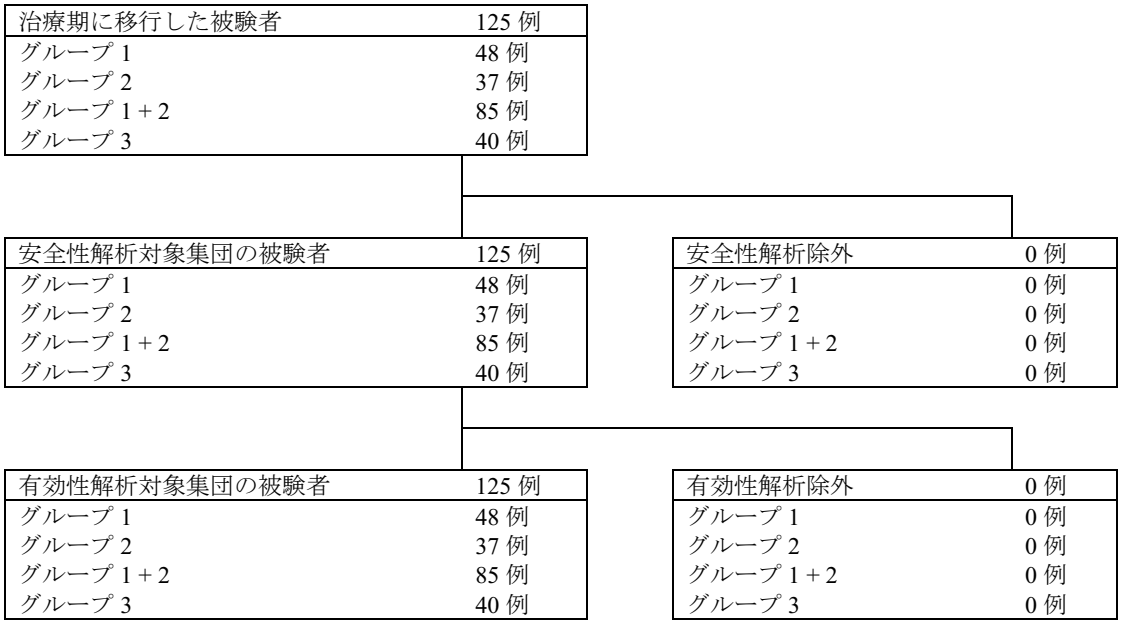
（2） 解析対象集団

有効性解析は有効性解析対象集団を対象として実施した。

安全性解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3-2 及び図 2.7.6.3-1 に示した。

なお、有効性解析及び安全性解析より除外された症例はなかった。



添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.1.1 を改変

図 2.7.6.3-1. 有効性及び安全性の解析対象集団の内訳

（3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-3 に示した。

グループ 2 とグループ 3 間では、いずれの背景因子に関しても、特筆すべき群間の違いは認められなかった。また、コホート 1（グループ 1）とコホート 2（グループ 2 及びグループ 3）を比較すると、本試験の組入れ基準がコホート 1（ベースライン日中眼圧：16 mmHg 以上 22 mmHg 未満）とコホート 2（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）で異なるため、診断名、ベースライン眼圧値、緑内障性視野異常の有無、平均偏差又は平均欠損及び緑内障性眼底異常の有無に違いが認められたが、その他の背景因子に関して特筆すべき群間の違いは認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3-3. 人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性解析対象集団）

	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 1 + 2 (N=85)	グループ 3 (N=40)	合計 (N=125)
ベースライン時の年齢（歳）					
n	48	37	85	40	125
平均値（標準偏差）	66.8 (10.5)	64.7 (9.5)	65.9 (10.1)	63.8 (9.6)	65.2 (10.0)
中央値	67.5	66.0	67.0	66.0	66.0
最小値,最大値	33, 85	40, 78	33, 85	42, 80	33, 85
年齢（歳）					
< 65	15 (31.3%)	18 (48.6%)	33 (38.8%)	16 (40.0%)	49 (39.2%)
>= 65	33 (68.8%)	19 (51.4%)	52 (61.2%)	24 (60.0%)	76 (60.8%)
性別					
男	22 (45.8%)	18 (48.6%)	40 (47.1%)	16 (40.0%)	56 (44.8%)
女	26 (54.2%)	19 (51.4%)	45 (52.9%)	24 (60.0%)	69 (55.2%)
診断名					
原発開放隅角緑内障 (POAG)	24 (50.0%)	18 (48.6%)	42 (49.4%)	23 (57.5%)	65 (52.0%)
正常眼圧緑内障 (NTG)	14 (29.2%)	1 (2.7%)	15 (17.6%)	0	15 (12.0%)
落屑緑内障	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
高眼圧症 (OH)	10 (20.8%)	17 (45.9%)	27 (31.8%)	17 (42.5%)	44 (35.2%)
前治療薬					
なし	8 (16.7%)	6 (16.2%)	14 (16.5%)	10 (25.0%)	24 (19.2%)
β 遮断薬	22 (45.8%)	25 (67.6%)	47 (55.3%)	20 (50.0%)	67 (53.6%)
プロスタグランジン関連薬	27 (56.3%)	23 (62.2%)	50 (58.8%)	22 (55.0%)	72 (57.6%)
α 作動薬	3 (6.3%)	5 (13.5%)	8 (9.4%)	5 (12.5%)	13 (10.4%)
炭酸脱水酵素阻害薬	15 (31.3%)	15 (40.5%)	30 (35.3%)	13 (32.5%)	43 (34.4%)
その他	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
日中眼圧 (mmHg)					
n	48	37	85	40	125
平均値（標準偏差）	18.71 (1.68)	24.06 (2.36)	21.04 (3.33)	23.14 (1.69)	21.71 (3.06)
中央値	18.67	23.50	20.83	22.33	22.17
最小値,最大値	16.0, 21.7	22.0, 32.8	16.0, 32.8	22.0, 29.5	16.0, 32.8
9 時の眼圧 (mmHg)					
n	48	37	85	40	125
平均値（標準偏差）	18.92 (2.02)	24.57 (2.97)	21.38 (3.74)	23.23 (1.43)	21.97 (3.30)
中央値	19.00	24.00	21.50	23.00	22.00
最小値,最大値	16.0, 24.0	22.0, 34.0	16.0, 34.0	22.0, 27.0	16.0, 34.0
13 時の眼圧 (mmHg)					
n	48	37	85	40	125
平均値（標準偏差）	18.85 (2.14)	23.70 (2.30)	20.96 (3.27)	23.23 (2.26)	21.69 (3.16)
中央値	18.50	23.00	21.50	22.00	22.00
最小値,最大値	16.0, 23.0	21.0, 31.5	16.0, 31.5	21.5, 33.0	16.0, 33.0
17 時の眼圧 (mmHg)					
n	48	37	85	40	125
平均値（標準偏差）	18.36 (1.79)	23.91 (2.28)	20.77 (3.42)	22.96 (1.91)	21.47 (3.18)
中央値	18.00	23.00	21.00	22.00	22.00
最小値,最大値	16.0, 22.0	22.0, 33.0	16.0, 33.0	20.0, 30.0	16.0, 33.0
中心角膜厚 (um)					
n	48	37	85	40	125
平均値（標準偏差）	535.2 (32.4)	540.6 (32.5)	537.5 (32.3)	547.4 (29.7)	540.7 (31.7)
中央値	538.5	546.0	542.0	546.0	544.0
最小値,最大値	446, 593	487, 601	446, 601	474, 599	446, 601

表 2.7.6.3-3. 人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性解析対象集団）（続き）

	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 1 + 2 (N=85)	グループ 3 (N=40)	合計 (N=125)
屈折度数・角膜曲率半径測定					
屈折度数					
球面屈折度数					
n	48	37	85	40	125
平均値（標準偏差）	-1.645 (3.037)	-1.919 (3.943)	-1.764 (3.442)	-1.653 (3.137)	-1.728 (3.335)
中央値	-0.875	-0.750	-0.750	-1.000	-1.000
最小値,最大値	-8.75, 3.75	-14.00, 4.00	-14.00, 4.00	-13.75, 2.75	-14.00, 4.00
円柱屈折度数					
n	48	37	85	40	125
平均値（標準偏差）	-1.188 (0.927)	-1.299 (0.856)	-1.236 (0.893)	-1.001 (0.645)	-1.161 (0.827)
中央値	-0.875	-1.000	-1.000	-0.750	-1.000
最小値,最大値	-4.25, -0.25	-3.50, -0.09	-4.25, -0.09	-2.75, 0.50	-4.25, 0.50
角膜曲率半径					
弱主経線における角膜屈折力					
n	48	37	85	40	125
平均値（標準偏差）	43.485 (1.741)	43.613 (1.174)	43.540 (1.513)	43.484 (1.813)	43.522 (1.608)
中央値	43.750	43.500	43.500	42.750	43.500
最小値,最大値	38.00, 47.00	41.00, 46.25	38.00, 47.00	40.50, 48.01	38.00, 48.01
強主経線における角膜屈折力					
n	48	37	85	40	125
平均値（標準偏差）	44.411 (1.795)	44.581 (1.385)	44.485 (1.622)	44.214 (1.866)	44.398 (1.702)
中央値	44.725	44.500	44.700	43.875	44.410
最小値,最大値	38.25, 47.50	42.25, 47.50	38.25, 47.50	41.75, 48.84	38.25, 48.84
隅角（Shaffer 分類）					
Grade 2	2 (4.2%)	2 (5.4%)	4 (4.7%)	0	4 (3.2%)
Grade 3	13 (27.1%)	14 (37.8%)	27 (31.8%)	16 (40.0%)	43 (34.4%)
Grade 4	33 (68.8%)	21 (56.8%)	54 (63.5%)	24 (60.0%)	78 (62.4%)
緑内障性視野異常の有無					
なし	15 (31.3%)	21 (56.8%)	36 (42.4%)	21 (52.5%)	57 (45.6%)
あり	33 (68.8%)	16 (43.2%)	49 (57.6%)	19 (47.5%)	68 (54.4%)
平均偏差又は平均欠損					
ハンフリー (dB)					
n	43	35	78	37	115
平均値（標準偏差）	-3.042 (3.320)	-1.623 (3.124)	-2.405 (3.291)	-0.766 (1.833)	-1.878 (2.994)
中央値	-2.060	-0.440	-1.325	-0.660	-1.140
最小値,最大値	-12.15, 1.19	-11.09, 2.08	-12.15, 2.08	-4.38, 6.27	-12.15, 6.27
オクトパス (dB)					
n	5	2	7	3	10
平均値（標準偏差）	1.480 (2.202)	0.900 (1.556)	1.314 (1.927)	-0.367 (2.413)	0.810 (2.105)
中央値	1.700	0.900	1.700	-1.000	1.250
最小値,最大値	-1.60, 4.50	-0.20, 2.00	-1.60, 4.50	-2.40, 2.30	-2.40, 4.50
緑内障性眼底異常の有無					
なし	10 (20.8%)	15 (40.5%)	25 (29.4%)	18 (45.0%)	43 (34.4%)
あり	38 (79.2%)	22 (59.5%)	60 (70.6%)	22 (55.0%)	82 (65.6%)
水晶体					
有水晶体	33 (68.8%)	31 (83.8%)	64 (75.3%)	34 (85.0%)	98 (78.4%)
偽水晶体	15 (31.3%)	6 (16.2%)	21 (24.7%)	6 (15.0%)	27 (21.6%)

添付資料 5.3.5.2-3　Table14.1.2.1 及び Table14.1.3.1 より引用

（4） 有効性

1） ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率

有効性解析対象集団における各規定来院日の平均日中眼圧を表 2.7.6.3-4 に、各規定来院日のベースラインからの平均日中眼圧変化量を表 2.7.6.3-5 に、その推移を図 2.7.6.3-2 に、その解析結果を表 2.7.6.3-6 に示した。また、各規定来院日のベースラインからの平均日中眼圧変化率を表 2.7.6.3-7 に、その推移を図 2.7.6.3-3 に、その解析結果を表 2.7.6.3-8 に示した。

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、Week 2 から Week 52 のすべての規定来院日において統計的に有意な下降(P<0.0001)を示した。Week 52 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±標準誤差）は、グループ 1 で-3.66± 0.34 mmHg (P < 0.0001)、グループ 2 で-5.64 ± 0.49 mmHg (P < 0.0001)、グループ 3 で-8.36 ± 0.62 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±標準誤差）は、グループ 1 で-19.51 ± 1.81% (P < 0.0001)、グループ 2 で-23.44 ± 1.87% (P < 0.0001)、グループ 3 で-35.61 ± 2.47% (P < 0.0001)であった。このことから、DE-117 点眼液は 52 週にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。

また、DE-117 点眼液と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（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）が同一で DE-117 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、すべての規定来院日において相加的な眼圧下降作用が認められた。

表 2.7.6.3-4. 日中眼圧（有効性解析対象集団）

来院日	日中眼圧 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Baseline	n	48	37	40
	平均値（標準偏差）	18.71 (1.68)	24.06 (2.36)	23.14 (1.69)
	中央値	18.67	23.50	22.33
	最小値,最大値	16.0, 21.7	22.0, 32.8	22.0, 29.5
Week 2	n	48	37	36
	平均値（標準偏差）	15.17 (2.33)	18.17 (2.90)	15.54 (3.02)
	中央値	15.67	17.67	14.92
	最小値,最大値	11.2, 21.2	12.2, 25.3	11.3, 22.3
Week 4	n	48	37	36
	平均値（標準偏差）	15.30 (2.74)	18.24 (2.73)	15.56 (3.17)
	中央値	15.59	18.00	15.17
	最小値,最大値	10.8, 22.8	11.0, 24.3	10.5, 23.5
Week 8	n	45	36	33
	平均値（標準偏差）	15.28 (2.16)	18.34 (3.05)	15.45 (2.92)
	中央値	15.33	18.00	15.17
	最小値,最大値	10.7, 21.2	12.7, 25.5	10.3, 23.0
Week 12	n	44	33	32
	平均値（標準偏差）	15.90 (2.83)	18.54 (2.97)	15.83 (4.23)
	中央値	15.83	18.67	14.67
	最小値,最大値	11.7, 23.8	11.0, 24.8	10.2, 30.3

表 2.7.6.3-4. 日中眼圧（有効性解析対象集団）（続き）

来院日	日中眼圧 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 26	n	43	33	28
	平均値（標準偏差）	16.34 (2.73)	18.86 (3.16)	16.17 (3.61)
	中央値	16.00	19.00	16.08
	最小値,最大値	11.7, 24.7	13.0, 25.3	10.5, 26.3
Week 40	n	38	32	27
	平均値（標準偏差）	15.46 (1.93)	18.29 (2.71)	15.15 (3.44)
	中央値	15.33	18.25	14.67
	最小値,最大値	12.3, 19.8	12.3, 25.7	10.7, 24.2
Week 52	n	37	31	27
	平均値（標準偏差）	14.98 (2.26)	18.12 (2.34)	15.09 (3.29)
	中央値	15.33	18.17	14.33
	最小値,最大値	10.0, 19.3	14.7, 23.0	10.5, 23.0

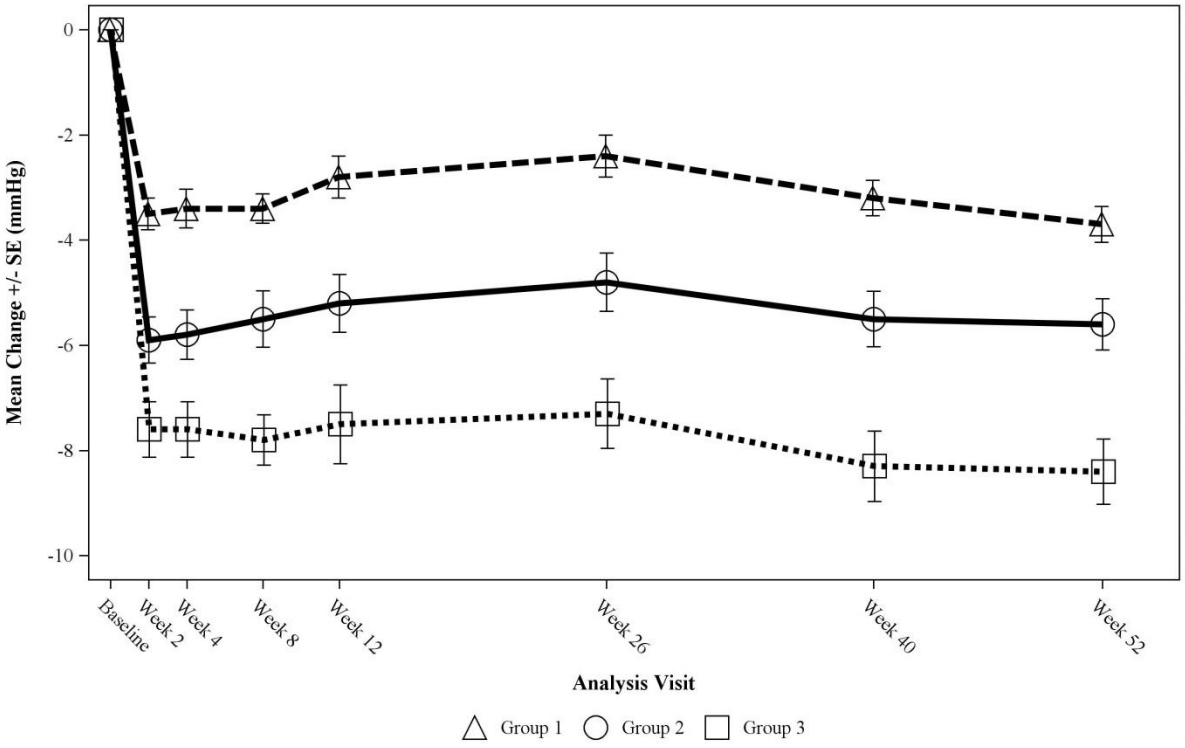
添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.2.1 より引用

表 2.7.6.3-5. ベースラインからの日中眼圧変化量（有効性解析対象集団）

来院日	日中眼圧変化量 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 2	n	48	37	36
	平均値（標準偏差）	-3.54 (2.08)	-5.89 (2.69)	-7.63 (3.19)
	中央値	-3.92	-6.00	-7.67
	最小値,最大値	-8.0, 1.7	-12.2, 0.3	-17.8, 0.0
Week 4	n	48	37	36
	平均値（標準偏差）	-3.41 (2.60)	-5.82 (2.88)	-7.60 (3.20)
	中央値	-3.92	-5.66	-7.75
	最小値,最大値	-8.8, 4.3	-13.3, 0.0	-16.7, -1.7
Week 8	n	45	36	33
	平均値（標準偏差）	-3.41 (1.87)	-5.48 (3.24)	-7.81 (2.78)
	中央値	-3.33	-5.25	-7.67
	最小値,最大値	-6.3, 0.7	-12.3, -0.2	-14.8, -2.5
Week 12	n	44	33	32
	平均値（標準偏差）	-2.81 (2.66)	-5.17 (3.15)	-7.46 (4.25)
	中央値	-3.01	-5.00	-7.84
	最小値,最大値	-9.0, 3.7	-12.8, 1.2	-15.7, 8.2
Week 26	n	43	33	28
	平均値（標準偏差）	-2.41 (2.64)	-4.85 (3.16)	-7.28 (3.51)
	中央値	-2.58	-4.84	-7.00
	最小値,最大値	-6.7, 4.2	-10.8, 2.3	-18.2, 0.7
Week 40	n	38	32	27
	平均値（標準偏差）	-3.17 (2.11)	-5.47 (2.99)	-8.30 (3.49)
	中央値	-3.25	-5.34	-8.00
	最小値,最大値	-7.2, 2.5	-10.7, 2.0	-18.5, -1.5
Week 52	n	37	31	27
	平均値（標準偏差）	-3.66 (2.06)	-5.64 (2.70)	-8.36 (3.22)
	中央値	-4.00	-5.50	-8.00
	最小値,最大値	-8.0, 1.2	-10.7, -0.7	-16.8, -1.5

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.2.2.1 より引用

Confidential



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.2-3　Figure 14.5.1.2 より引用

図 2.7.6.3-2. ベースラインからの平均日中眼圧変化量推移（有効性解析対象集団）

表 2.7.6.3-6. ベースラインからの日中眼圧変化量の解析結果（有効性解析対象集団）

来院日	日中眼圧変化量 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 2	n	48	37	36
	平均値（標準誤差）	-3.54 (0.30)	-5.89 (0.44)	-7.63 (0.53)
	差の 95%信頼区間	-4.15, -2.94	-6.79, -5.00	-8.71, -6.54
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 4	n	48	37	36
	平均値（標準誤差）	-3.41 (0.37)	-5.82 (0.47)	-7.60 (0.53)
	差の 95%信頼区間	-4.17, -2.66	-6.78, -4.86	-8.69, -6.52
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 8	n	45	36	33
	平均値（標準誤差）	-3.41 (0.28)	-5.48 (0.54)	-7.81 (0.48)
	差の 95%信頼区間	-3.97, -2.85	-6.57, -4.38	-8.79, -6.82
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 12	n	44	33	32
	平均値（標準誤差）	-2.81 (0.40)	-5.17 (0.55)	-7.46 (0.75)
	差の 95%信頼区間	-3.61, -2.00	-6.29, -4.06	-8.99, -5.93
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 26	n	43	33	28
	平均値（標準誤差）	-2.41 (0.40)	-4.85 (0.55)	-7.28 (0.66)
	差の 95%信頼区間	-3.22, -1.59	-5.97, -3.73	-8.64, -5.91
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Confidential

表 2.7.6.3-6. ベースラインからの日中眼圧変化量の解析結果（有効性解析対象集団）（続き）

来院日	日中眼圧変化量 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 40	n	38	32	27
	平均値（標準誤差）	-3.17 (0.34)	-5.47 (0.53)	-8.30 (0.67)
	差の 95%信頼区間	-3.86, -2.47	-6.55, -4.40	-9.68, -6.92
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 52	n	37	31	27
	平均値（標準誤差）	-3.66 (0.34)	-5.64 (0.49)	-8.36 (0.62)
	差の 95%信頼区間	-4.35, -2.97	-6.63, -4.65	-9.63, -7.09
	P 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001

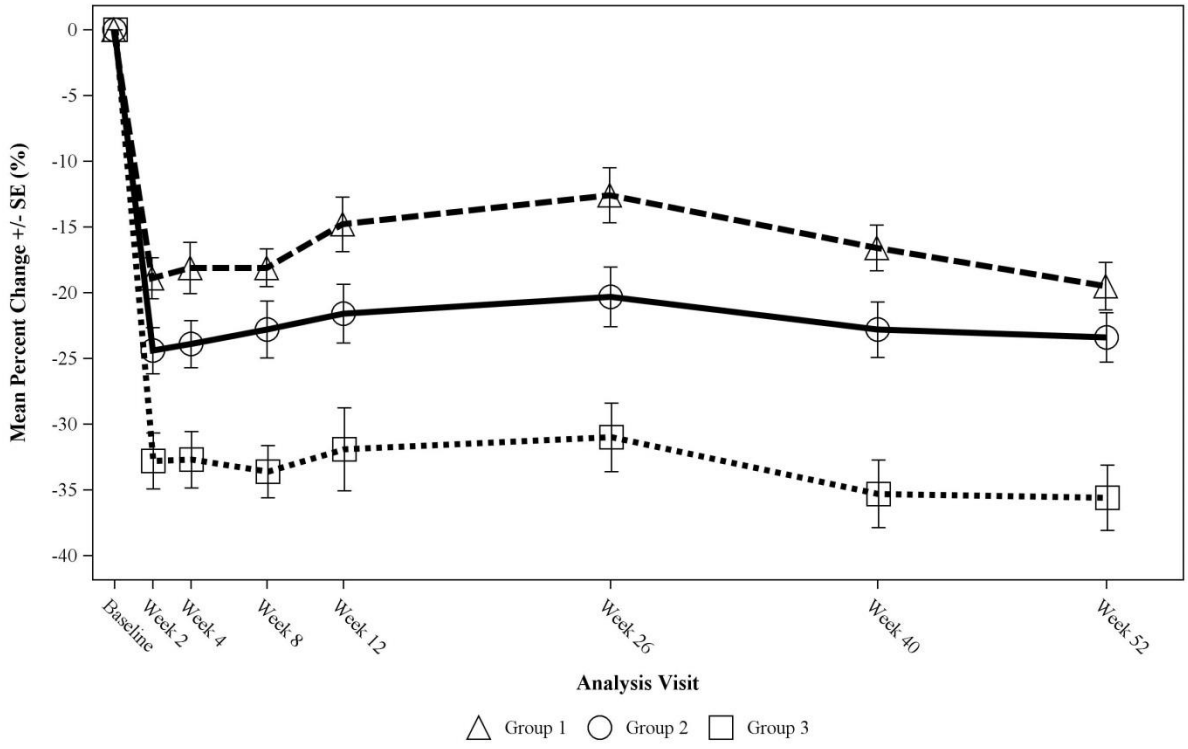
[1] ベースラインとの比較（対応のある t 検定）
添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.2.2.2 より引用

表 2.7.6.3-7. ベースラインからの日中眼圧変化率（有効性解析対象集団）

来院日	日中眼圧変化率 (%)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 2	n	48	37	36
	平均値（標準偏差）	-18.85 (10.89)	-24.36 (10.68)	-32.76 (12.69)
	中央値	-20.59	-25.91	-33.71
	最小値,最大値	-41.7, 9.0	-50.0, 1.4	-60.4, 0.0
Week 4	n	48	37	36
	平均値（標準偏差）	-18.10 (13.54)	-23.91 (10.92)	-32.73 (12.88)
	中央値	-21.96	-25.35	-33.58
	最小値,最大値	-43.1, 23.4	-54.8, 0.0	-56.5, -7.5
Week 8	n	45	36	33
	平均値（標準偏差）	-18.14 (9.72)	-22.76 (12.87)	-33.56 (11.38)
	中央値	-18.82	-22.54	-31.57
	最小値,最大値	-35.3, 3.3	-47.9, -0.7	-53.7, -10.4
Week 12	n	44	33	32
	平均値（標準偏差）	-14.84 (13.72)	-21.56 (12.81)	-31.93 (17.88)
	中央値	-15.31	-20.69	-34.83
	最小値,最大値	-43.5, 21.2	-53.8, 4.9	-54.5, 36.8
Week 26	n	43	33	28
	平均値（標準偏差）	-12.59 (13.72)	-20.28 (13.03)	-31.01 (13.76)
	中央値	-14.08	-21.04	-31.00
	最小値,最大値	-35.7, 22.3	-45.4, 10.3	-61.6, 2.6
Week 40	n	38	32	27
	平均値（標準偏差）	-16.65 (10.66)	-22.76 (11.96)	-35.31 (13.40)
	中央値	-18.58	-22.78	-36.36
	最小値,最大値	-34.4, 14.4	-44.4, 8.4	-62.7, -5.8
Week 52	n	37	31	27
	平均値（標準偏差）	-19.51 (11.00)	-23.44 (10.39)	-35.61 (12.82)
	中央値	-19.97	-22.76	-35.91
	最小値,最大値	-38.7, 7.0	-42.1, -2.8	-57.1, -6.8

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.2.3.1 より引用

Confidential



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.2-3　Figure 14.5.1.3 より引用

図 2.7.6.3-3. ベースラインからの平均日中眼圧変化率推移（有効性解析対象集団）

表 2.7.6.3-8. ベースラインからの日中眼圧変化率の解析結果（有効性解析対象集団）

来院日	日中眼圧変化率 (%)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 2	n	48	37	36
	平均値（標準誤差）	-18.85 (1.57)	-24.36 (1.76)	-32.76 (2.12)
	差の 95%信頼区間	-22.02, -15.69	-27.92, -20.80	-37.05, -28.46
	P 値[1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 4	n	48	37	36
	平均値（標準誤差）	-18.10 (1.95)	-23.91 (1.79)	-32.73 (2.15)
	差の 95%信頼区間	-22.03, -14.17	-27.55, -20.27	-37.09, -28.37
	P 値[1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 8	n	45	36	33
	平均値（標準誤差）	-18.14 (1.45)	-22.76 (2.15)	-33.56 (1.98)
	差の 95%信頼区間	-21.06, -15.22	-27.11, -18.40	-37.60, -29.53
	P 値[1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 12	n	44	33	32
	平均値（標準誤差）	-14.84 (2.07)	-21.56 (2.23)	-31.93 (3.16)
	差の 95%信頼区間	-19.01, -10.67	-26.11, -17.02	-38.38, -25.49
	P 値[1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 26	n	43	33	28
	平均値（標準誤差）	-12.59 (2.09)	-20.28 (2.27)	-31.01 (2.60)
	差の 95%信頼区間	-16.81, -8.36	-24.90, -15.66	-36.35, -25.68
	P 値[1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001

表 2.7.6.3-8. ベースラインからの日中眼圧変化率の解析結果（有効性解析対象集団）（続き）

来院日	日中眼圧変化率 (%)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 40	n	38	32	27
	平均値（標準誤差）	-16.65 (1.73)	-22.76 (2.11)	-35.31 (2.58)
	差の 95%信頼区間	-20.15, -13.14	-27.07, -18.44	-40.61, -30.01
	P 値[1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Week 52	n	37	31	27
	平均値（標準誤差）	-19.51 (1.81)	-23.44 (1.87)	-35.61 (2.47)
	差の 95%信頼区間	-23.18, -15.84	-27.25, -19.62	-40.68, -30.54
	P 値[1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001

[1] ベースラインとの比較（対応のある t 検定）
添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.2.3.2 より引用

2） ベースラインからの平均眼圧変化量及び変化率

有効性解析対象集団の各規定来院日における各眼圧測定時点の平均眼圧を表 2.7.6.3-9 に、ベースラインからの平均眼圧変化量を表 2.7.6.3-10 に、その推移を図 2.7.6.3-4 に示した。また、各規定来院日における各眼圧測定時点のベースラインからの平均眼圧変化率を表 2.7.6.3-11 に、その推移を図 2.7.6.3-5 に示した。

Week 2 から Week 52 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平均眼圧変化量（平均値±標準偏差）の最小値～最大値は、グループ 1 で-3.81 ± 2.53 mmHg～ -1.89 ± 3.38 mmHg (9:00)、-3.82 ± 2.70 mmHg～ -2.84 ± 3.09 mmHg (13:00)、-3.34 ± 2.07mmHg～ -2.33 ± 2.53 mmHg (17:00)、グループ 2 で-5.67± 3.39 mmHg～ -4.94 ± 3.49 mmHg (9:00)、-5.93 ± 3.01 mmHg ～ -4.61 ± 3.47 mmHg (13:00)、-6.22 ± 3.15 mmHg～ -5.00 ± 3.35 mmHg (17:00)、グループ 3 で-8.37± 3.62 mmHg～ -6.88 ± 3.40 mmHg (9:00)、-8.78 ± 3.89mmHg～ -7.63 ± 4.17 mmHg (13:00)、-8.11± 3.59 mmHg～ -7.09 ± 3.94mmHg (17:00)であった。

また、Week 2 から Week 52 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平均眼圧変化率（平均値±標準偏差）の最小値～最大値は、グループ 1 で-19.55 ± 12.50%～ -9.14 ± 17.47% (9:00)、-20.13 ± 13.85%～ -14.52 ± 15.48% (13:00)、-18.20 ± 11.64%～ -12.66 ± 13.30% (17:00)、グループ 2 で-22.88 ± 12.61%～ -20.04 ± 13.91% (9:00)、- 24.81 ± 12.00%～ -19.41 ± 14.41% (13:00)、-25.93 ± 12.78%～ -21.02 ± 13.82% (17:00)、グループ 3 で-35.57 ± 14.89%～ -29.39 ± 14.07% (9:00)、-36.92 ± 13.49%～ -31.92 ± 14.55% (13:00)、-34.82 ± 11.60%～ -30.48 ± 15.84% (17:00)であった。

さらに、DE-117 点眼液と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（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）が同一で DE-117 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、いずれの測定時点においても相加的な眼圧下降作用が認められた。

表 2.7.6.3-9. 各眼圧測定時点における眼圧（有効性解析対象集団）

来院日	眼圧測定時点	眼圧 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Baseline	9 時	n	48	37	40
		平均値（標準偏差）	18.92 (2.02)	24.57 (2.97)	23.23 (1.43)
		中央値	19.00	24.00	23.00
		最小値,最大値	16.0, 24.0	22.0, 34.0	22.0, 27.0
	13 時	n	48	37	40
		平均値（標準偏差）	18.85 (2.14)	23.70 (2.30)	23.23 (2.26)
		中央値	18.50	23.00	22.00
		最小値,最大値	16.0, 23.0	21.0, 31.5	21.5, 33.0
	17 時	n	48	37	40
		平均値（標準偏差）	18.36 (1.79)	23.91 (2.28)	22.96 (1.91)
		中央値	18.00	23.00	22.00
		最小値,最大値	16.0, 22.0	22.0, 33.0	20.0, 30.0
Week 2	9 時	n	48	37	37
		平均値（標準偏差）	15.17 (2.48)	19.04 (2.95)	16.05 (2.86)
		中央値	15.00	18.50	15.50
		最小値,最大値	9.0, 21.0	14.0, 26.0	12.0, 22.0
	13 時	n	48	37	37
		平均値（標準偏差）	15.06 (2.68)	17.77 (3.01)	15.32 (3.44)
		中央値	15.50	17.50	15.00
		最小値,最大値	10.0, 22.0	11.5, 25.0	10.0, 24.0
	17 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	15.27 (2.46)	17.69 (3.38)	15.22 (2.97)
		中央値	15.50	18.00	15.00
		最小値,最大値	11.0, 21.5	11.0, 26.0	10.0, 22.0
Week 4	9 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	15.35 (2.82)	18.91 (2.78)	15.68 (2.96)
		中央値	15.00	19.00	15.75
		最小値,最大値	10.5, 23.0	12.0, 25.5	11.0, 23.0
	13 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	15.29 (2.99)	18.01 (2.86)	15.35 (3.35)
		中央値	15.00	17.50	15.00
		最小値,最大値	10.5, 23.5	10.0, 24.0	10.0, 23.0
	17 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	15.25 (2.84)	17.81 (2.88)	15.67 (3.36)
		中央値	15.25	17.50	15.00
		最小値,最大値	10.0, 22.0	11.0, 24.0	10.0, 24.5
Week 8	9 時	n	48	37	33
		平均値（標準偏差）	15.77 (2.71)	19.15 (4.21)	15.79 (3.05)
		中央値	16.00	19.00	15.00
		最小値,最大値	11.0, 22.5	13.0, 35.0	10.0, 24.0
	13 時	n	46	36	33
		平均値（標準偏差）	15.26 (2.22)	18.15 (3.15)	15.29 (3.09)
		中央値	15.00	18.00	15.00
		最小値,最大値	10.0, 20.5	12.5, 25.0	10.0, 23.0

Confidential

表 2.7.6.3-9. 各眼圧測定時点における眼圧（有効性解析対象集団）（続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
	17 時	n	45	36	33
		平均値（標準偏差）	15.17 (2.24)	18.15 (2.91)	15.26 (2.88)
		中央値	15.00	17.00	15.00
		最小値,最大値	11.0, 21.0	12.5, 26.0	11.0, 22.0
Week 12	9 時	n	44	34	32
		平均値（標準偏差）	16.26 (3.16)	18.97 (3.21)	16.28 (4.81)
		中央値	16.00	19.00	15.00
		最小値,最大値	12.0, 24.0	11.0, 26.5	10.0, 34.5
	13 時	n	44	33	32
		平均値（標準偏差）	15.78 (2.89)	18.35 (3.17)	15.45 (4.54)
		中央値	16.00	18.50	14.25
		最小値,最大値	11.0, 23.0	10.0, 25.0	10.0, 31.5
	17 時	n	44	33	32
		平均値（標準偏差）	15.66 (2.93)	18.18 (2.83)	15.75 (3.68)
		中央値	15.50	18.00	15.00
		最小値,最大値	10.0, 24.5	12.0, 23.0	10.5, 26.0
Week 26	9 時	n	44	33	30
		平均値（標準偏差）	17.08 (2.96)	19.21 (3.26)	16.52 (3.51)
		中央値	16.75	19.00	16.00
		最小値,最大値	12.0, 24.0	12.0, 25.0	10.5, 26.0
	13 時	n	43	33	28
		平均値（標準偏差）	15.99 (2.91)	18.77 (3.30)	15.98 (3.68)
		中央値	16.00	19.00	15.75
		最小値,最大値	12.0, 24.0	13.0, 26.0	10.0, 26.0
	17 時	n	43	33	28
		平均値（標準偏差）	16.09 (3.02)	18.61 (3.32)	16.13 (4.04)
		中央値	16.00	18.50	16.00
		最小値,最大値	10.0, 26.0	13.0, 25.0	10.0, 27.0
Week 40	9 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	16.07 (2.30)	18.55 (2.72)	15.50 (3.77)
		中央値	16.00	18.25	15.00
		最小値,最大値	12.0, 20.5	12.0, 26.0	10.0, 25.5
	13 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	14.92 (2.07)	18.19 (2.92)	14.85 (3.56)
		中央値	14.75	18.25	15.00
		最小値,最大値	12.0, 20.0	12.0, 25.0	10.0, 23.5
	17 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	15.39 (2.03)	18.14 (2.87)	15.09 (3.43)
		中央値	15.00	18.00	15.50
		最小値,最大値	12.0, 20.5	13.0, 26.0	10.0, 23.5
Week 52	9 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	15.20 (2.34)	18.58 (2.68)	15.15 (3.68)
		中央値	16.00	18.00	14.00
		最小値,最大値	11.0, 20.0	14.0, 24.5	10.0, 23.0

表 2.7.6.3-9. 各眼圧測定時点における眼圧（有効性解析対象集団）（続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
	13 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	14.89 (2.73)	17.68 (2.53)	15.02 (3.56)
		中央値	15.00	18.00	14.00
		最小値,最大値	10.0, 20.0	13.0, 23.5	10.0, 23.0
	17 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	14.85 (2.21)	18.11 (2.27)	15.11 (3.02)
		中央値	15.00	18.00	15.00
		最小値,最大値	9.0, 18.0	14.0, 23.0	10.0, 23.0

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.2.4 より引用

表 2.7.6.3-10. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量（有効性解析対象集団）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 2	9 時	n	48	37	37
		平均値（標準偏差）	-3.75 (2.55)	-5.53 (3.13)	-7.16 (2.81)
		中央値	-4.00	-5.50	-8.00
		最小値,最大値	-10.0, 3.0	-12.0, 1.0	-12.5, 0.0
	13 時	n	48	37	37
		平均値（標準偏差）	-3.79 (2.54)	-5.93 (3.01)	-7.95 (3.81)
		中央値	-4.25	-6.00	-7.50
		最小値,最大値	-9.0, 3.0	-12.5, 2.0	-22.0, 0.5
	17 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-3.09 (2.20)	-6.22 (3.15)	-7.75 (3.48)
		中央値	-3.38	-6.50	-8.00
		最小値,最大値	-7.5, 3.5	-13.5, 0.0	-20.0, -0.5
Week 4	9 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-3.56 (3.27)	-5.66 (3.35)	-7.54 (2.99)
		中央値	-3.75	-5.00	-7.50
		最小値,最大値	-10.0, 5.5	-14.0, 0.0	-15.0, -0.5
	13 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-3.56 (2.88)	-5.70 (3.01)	-7.96 (3.68)
		中央値	-4.00	-6.00	-7.75
		最小値,最大値	-8.5, 5.0	-14.0, 1.0	-21.0, -1.0
	17 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-3.11 (2.61)	-6.09 (2.88)	-7.31 (3.49)
		中央値	-3.50	-6.00	-8.00
		最小値,最大値	-9.0, 4.0	-12.0, -1.0	-17.0, -0.5
Week 8	9 時	n	48	37	33
		平均値（標準偏差）	-3.15 (2.87)	-5.42 (3.76)	-7.48 (2.87)
		中央値	-3.50	-5.50	-7.50
		最小値,最大値	-10.0, 5.0	-14.0, 1.0	-13.0, -1.0
	13 時	n	46	36	33
		平均値（標準偏差）	-3.55 (2.19)	-5.33 (3.47)	-8.14 (3.12)
		中央値	-3.50	-5.50	-7.00
		最小値,最大値	-9.5, 0.0	-11.5, 0.0	-19.0, -2.0

表 2.7.6.3-10. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量（有効性解析対象集団）（続き）

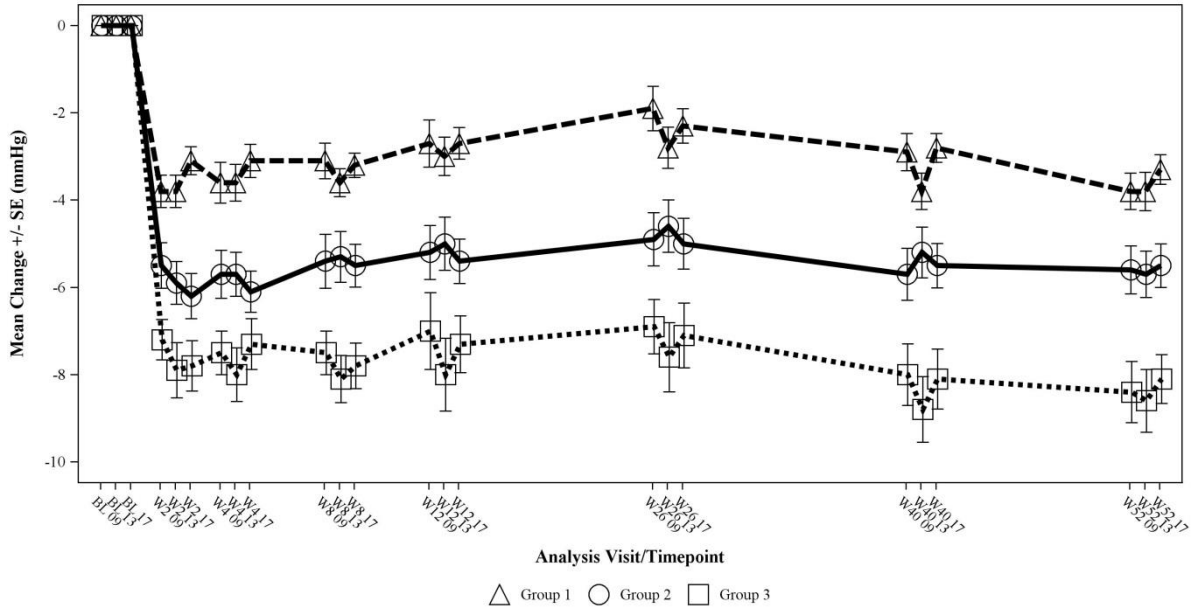
来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
	17 時	n	45	36	33
		平均値（標準偏差）	-3.22 (1.90)	-5.50 (2.95)	-7.80 (3.01)
		中央値	-3.00	-5.50	-8.50
		最小値,最大値	-9.0, 0.0	-11.5, 1.0	-15.0, -1.5
Week 12	9 時	n	44	34	32
		平均値（標準偏差）	-2.70 (3.59)	-5.21 (3.60)	-7.03 (4.98)
		中央値	-3.25	-5.00	-7.25
		最小値,最大値	-10.0, 6.5	-13.0, 3.5	-16.0, 12.5
	13 時	n	44	33	32
		平均値（標準偏差）	-2.98 (2.93)	-5.03 (3.50)	-8.00 (4.70)
		中央値	-3.00	-4.50	-8.00
		最小値,最大値	-10.0, 5.0	-13.5, 2.5	-19.5, 9.5
	17 時	n	44	33	32
		平均値（標準偏差）	-2.73 (2.38)	-5.42 (2.95)	-7.34 (3.70)
		中央値	-2.00	-5.00	-7.75
		最小値,最大値	-9.0, 2.5	-12.0, 0.0	-16.0, 2.5
Week 26	9 時	n	44	33	30
		平均値（標準偏差）	-1.89 (3.38)	-4.94 (3.49)	-6.88 (3.40)
		中央値	-2.00	-5.00	-6.75
		最小値,最大値	-9.0, 6.5	-12.0, 3.0	-13.5, 1.0
	13 時	n	43	33	28
		平均値（標準偏差）	-2.84 (3.09)	-4.61 (3.47)	-7.63 (4.17)
		中央値	-3.00	-4.50	-7.00
		最小値,最大値	-9.0, 5.0	-11.5, 3.0	-23.0, -1.0
	17 時	n	43	33	28
		平均値（標準偏差）	-2.33 (2.53)	-5.00 (3.35)	-7.09 (3.94)
		中央値	-2.50	-5.00	-7.00
		最小値,最大値	-6.5, 4.0	-11.0, 1.0	-18.0, 2.0
Week 40	9 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	-2.91 (2.67)	-5.67 (3.39)	-8.02 (3.71)
		中央値	-3.00	-5.75	-7.50
		最小値,最大値	-8.0, 4.0	-14.0, 3.0	-17.0, 0.5
	13 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	-3.80 (2.57)	-5.23 (3.29)	-8.78 (3.89)
		中央値	-3.50	-5.00	-8.00
		最小値,最大値	-9.0, 2.0	-11.0, 2.0	-23.0, -3.0
	17 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	-2.80 (2.04)	-5.52 (2.86)	-8.11 (3.59)
		中央値	-3.25	-5.75	-8.00
		最小値,最大値	-7.5, 1.5	-9.5, 1.0	-17.0, -1.5
Week 52	9 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	-3.81 (2.53)	-5.65 (3.07)	-8.37 (3.62)
		中央値	-4.00	-6.00	-8.00
		最小値,最大値	-9.0, 1.0	-11.5, 1.0	-16.0, 0.0

Confidential

表 2.7.6.3-10. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量（有効性解析対象集団）（続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
	13 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	-3.82 (2.70)	-5.74 (2.95)	-8.61 (3.75)
		中央値	-4.00	-5.00	-8.00
		最小値,最大値	-11.0, 2.0	-11.5, -1.0	-21.0, -2.0
	17 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	-3.34 (2.07)	-5.53 (2.80)	-8.09 (2.91)
		中央値	-3.50	-5.00	-8.00
		最小値,最大値	-7.0, 2.0	-12.0, -1.0	-15.0, -2.0

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.2.5 より引用



SE：標準誤差
各時点についてベースラインの対応する時点からの変化量で示した
添付資料 5.3.5.2-3　Figure 14.5.2.2 より引用

図 2.7.6.3-4. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量の推移（有効性解析対象集団）

Confidential

表 2.7.6.3-11. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率
（有効性解析対象集団）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 2	9 時	n	48	37	37
		平均値（標準偏差）	-19.46 (12.70)	-22.06 (11.39)	-30.80 (11.81)
		中央値	-21.46	-21.74	-32.65
		最小値,最大値	-52.6, 17.1	-46.2, 4.3	-47.8, 0.0
	13 時	n	48	37	37
		平均値（標準偏差）	-19.84 (13.19)	-24.81 (12.00)	-33.87 (14.32)
		中央値	-22.74	-26.09	-32.00
		最小値,最大値	-40.9, 17.6	-52.1, 8.7	-66.7, 2.3
	17 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-16.71 (11.75)	-25.93 (12.78)	-33.38 (13.26)
		中央値	-18.35	-26.67	-34.58
		最小値,最大値	-37.5, 19.4	-55.1, 0.0	-66.7, -2.2
Week 4	9 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-18.15 (16.36)	-22.48 (11.55)	-32.39 (12.24)
		中央値	-20.22	-22.45	-33.33
		最小値,最大値	-47.6, 31.4	-53.8, 0.0	-55.6, -2.3
	13 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-18.63 (14.72)	-23.73 (11.90)	-33.89 (13.76)
		中央値	-21.11	-24.44	-33.70
		最小値,最大値	-43.6, 27.0	-58.3, 4.3	-63.6, -4.5
	17 時	n	48	37	36
		平均値（標準偏差）	-16.82 (14.09)	-25.31 (11.35)	-31.62 (14.05)
		中央値	-18.75	-26.09	-35.17
		最小値,最大値	-42.9, 22.2	-52.2, -4.0	-56.7, -2.0
Week 8	9 時	n	48	37	33
		平均値（標準偏差）	-16.16 (14.82)	-21.91 (14.16)	-32.17 (12.10)
		中央値	-18.18	-21.15	-33.33
		最小値,最大値	-47.6, 28.6	-50.0, 2.9	-56.5, -4.0
	13 時	n	46	36	33
		平均値（標準偏差）	-18.51 (10.70)	-22.36 (14.12)	-34.63 (11.60)
		中央値	-17.80	-23.27	-31.82
		最小値,最大値	-41.3, 0.0	-47.9, 0.0	-57.6, -9.1
	17 時	n	45	36	33
		平均値（標準偏差）	-17.39 (9.79)	-23.11 (11.92)	-33.66 (12.26)
		中央値	-18.18	-24.11	-32.73
		最小値,最大値	-42.9, 0.0	-45.7, 4.0	-50.0, -7.3
Week 12	9 時	n	44	34	32
		平均値（標準偏差）	-13.44 (18.78)	-21.06 (14.05)	-29.92 (21.26)
		中央値	-16.47	-20.01	-31.82
		最小値,最大値	-45.5, 37.1	-54.2, 15.2	-59.3, 56.8
	13 時	n	44	33	32
		平均値（標準偏差）	-15.43 (14.99)	-21.14 (14.51)	-33.90 (19.22)
		中央値	-16.72	-20.00	-35.57
		最小値,最大値	-43.5, 29.4	-57.4, 11.6	-59.1, 43.2

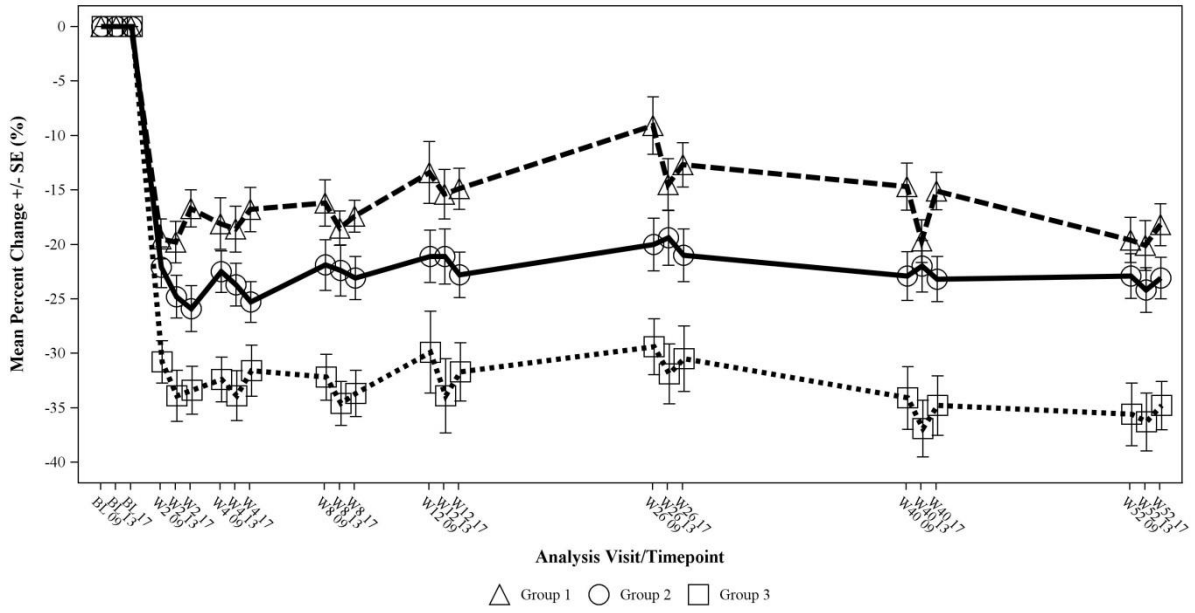
Confidential

表 2.7.6.3-11. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率（有効性解析対象集団）（続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
	17 時	n	44	33	32
		平均値（標準偏差）	-14.93 (12.52)	-22.79 (12.05)	-31.67 (15.08)
		中央値	-12.50	-22.22	-33.33
		最小値,最大値	-47.4, 11.4	-50.0, 0.0	-53.3, 11.1
Week 26	9 時	n	44	33	30
		平均値（標準偏差）	-9.14 (17.47)	-20.04 (13.91)	-29.39 (14.07)
		中央値	-10.53	-22.22	-28.47
		最小値,最大値	-42.9, 37.1	-50.0, 13.6	-54.3, 4.0
	13 時	n	43	33	28
		平均値（標準偏差）	-14.52 (15.48)	-19.41 (14.41)	-31.92 (14.55)
		中央値	-15.38	-20.00	-31.13
		最小値,最大値	-40.0, 29.4	-45.1, 13.6	-69.7, -3.7
	17 時	n	43	33	28
		平均値（標準偏差）	-12.66 (13.30)	-21.02 (13.82)	-30.48 (15.84)
		中央値	-13.04	-22.45	-28.58
		最小値,最大値	-39.4, 18.4	-45.8, 4.5	-60.0, 8.0
Week 40	9 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	-14.66 (13.46)	-22.88 (12.61)	-34.07 (14.90)
		中央値	-17.39	-22.76	-33.33
		最小値,最大値	-38.1, 25.0	-45.5, 13.0	-63.0, 2.0
	13 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	-19.67 (12.15)	-21.97 (13.39)	-36.92 (13.49)
		中央値	-20.61	-22.73	-34.78
		最小値,最大値	-40.9, 11.8	-45.5, 8.7	-69.7, -13.0
	17 時	n	38	32	27
		平均値（標準偏差）	-15.10 (10.68)	-23.17 (11.71)	-34.75 (14.15)
		中央値	-16.47	-23.62	-34.78
		最小値,最大値	-34.9, 7.9	-42.2, 4.0	-56.7, -6.0
Week 52	9 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	-19.55 (12.50)	-22.87 (11.48)	-35.57 (14.89)
		中央値	-21.05	-23.53	-36.36
		最小値,最大値	-42.9, 5.9	-39.3, 4.3	-59.3, 0.0
	13 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	-20.13 (13.85)	-24.17 (11.45)	-36.27 (13.81)
		中央値	-21.43	-22.73	-36.36
		最小値,最大値	-47.8, 11.8	-45.1, -4.3	-63.6, -9.1
	17 時	n	37	31	27
		平均値（標準偏差）	-18.20 (11.64)	-23.05 (10.60)	-34.82 (11.60)
		中央値	-18.42	-20.83	-35.42
		最小値,最大値	-43.8, 12.5	-45.1, -4.5	-54.5, -8.0

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.2.6 より引用

Confidential



SE：標準誤差
各時点についてベースラインの対応する時点からの変化率で示した
添付資料 5.3.5.2-3　Figure 14.5.2.3 より引用

図 2.7.6.3-5. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率の推移（有効性解析対象集団）

3） レスポンダー〔ベースライン (Day 1) からの日中眼圧下降率：≧20%、≧25%、≧30%〕の症例割合

Week 2 以降のすべての規定来院日における、ベースラインからの日中眼圧下降率を示した被験者の割合に応じて以下の通りレスポンダー率を定義し、その結果を表 2.7.6.3-12 に示した。

日中眼圧下降率	レスポンダー率
≧20%	20%レスポンダー率
≧25%	25%レスポンダー率
≧30%	30%レスポンダー率

※平均日中眼圧が欠測の場合、ノンレスポンダーとして扱う

Week 2 から Week 52 における、20%レスポンダー率の最大値～最小値はグループ 1 で 54.2%～27.9 %、グループ 2 で 70.3 %～54.5%、グループ 3 で 92.6%～78.6%、25%レスポンダー率はグループ 1 で 29.7%～18.6%、グループ 2 で 54.1%～33.3%、グループ 3 で 83.3%～67.9%、30%レスポンダー率はグループ 1 で 16.7%～7.0%、グループ 2 で 37.5%～24.2%、グループ 3 で 66.7%～53.6%であった。

また、DE-117 点眼液と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（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）が同一で DE-117 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、いずれの規定来院日においてもレスポンダー率が高かった。

表 2.7.6.3-12. レスポンダーの症例割合（有効性解析対象集団）

来院日	レスポンダー率		グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 2	20%レスポンダー率	n	48	37	36
		レスポンダー率	26 (54.2%)	26 (70.3%)	31 (86.1%)
	25%レスポンダー率	n	48	37	36
		レスポンダー率	14 (29.2%)	20 (54.1%)	30 (83.3%)
	30%レスポンダー率	n	48	37	36
		レスポンダー率	7 (14.6%)	11 (29.7%)	21 (58.3%)
Week 4	20%レスポンダー率	n	48	37	36
		レスポンダー率	26 (54.2%)	23 (62.2%)	29 (80.6%)
	25%レスポンダー率	n	48	37	36
		レスポンダー率	14 (29.2%)	19 (51.4%)	26 (72.2%)
	30%レスポンダー率	n	48	37	36
		レスポンダー率	8 (16.7%)	10 (27.0%)	22 (61.1%)
Week 8	20%レスポンダー率	n	45	36	33
		レスポンダー率	19 (42.2%)	23 (63.9%)	29 (87.9%)
	25%レスポンダー率	n	45	36	33
		レスポンダー率	13 (28.9%)	16 (44.4%)	27 (81.8%)
	30%レスポンダー率	n	45	36	33
		レスポンダー率	4 (8.9%)	11 (30.6%)	18 (54.5%)
Week 12	20%レスポンダー率	n	44	33	32
		レスポンダー率	18 (40.9%)	18 (54.5%)	28 (87.5%)
	25%レスポンダー率	n	44	33	32
		レスポンダー率	11 (25.0%)	11 (33.3%)	25 (78.1%)
	30%レスポンダー率	n	44	33	32
		レスポンダー率	6 (13.6%)	8 (24.2%)	19 (59.4%)
Week 26	20%レスポンダー率	n	43	33	28
		レスポンダー率	12 (27.9%)	18 (54.5%)	22 (78.6%)
	25%レスポンダー率	n	43	33	28
		レスポンダー率	8 (18.6%)	12 (36.4%)	19 (67.9%)
	30%レスポンダー率	n	43	33	28
		レスポンダー率	3 (7.0%)	9 (27.3%)	15 (53.6%)
Week 40	20%レスポンダー率	n	38	32	27
		レスポンダー率	17 (44.7%)	19 (59.4%)	23 (85.2%)
	25%レスポンダー率	n	38	32	27
		レスポンダー率	8 (21.1%)	15 (46.9%)	22 (81.5%)
	30%レスポンダー率	n	38	32	27
		レスポンダー率	3 (7.9%)	12 (37.5%)	18 (66.7%)

Confidential

表 2.7.6.3-12. レスポンダーの症例割合（有効性解析対象集団）（続き）

来院日	レスポンダー率		グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 3 (N=40)
Week 52	20%レスポンダー率	n	37	31	27
		レスポンダー率	18 (48.6%)	19 (61.3%)	25 (92.6%)
	25%レスポンダー率	n	37	31	27
		レスポンダー率	11 (29.7%)	14 (45.2%)	22 (81.5%)
	30%レスポンダー率	n	37	31	27
		レスポンダー率	6 (16.2%)	10 (32.3%)	18 (66.7%)

被験者のベースラインからの眼圧下降率が xx%以上のとき xx%レスポンダーと定義した
添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.2.7.1 より引用

（5） 安全性

1） 有害事象

有害事象及び副作用（治験薬との因果関係ありと判断された有害事象）の発現頻度概要を表 2.7.6.3-13 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.3-14 及び表 2.7.6.3-15 に、発現時期別の有害事象及び副作用の発現例数概要を表 2.7.6.3-16 に、治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.3-20 に示した。

有害事象は、全体の 81.6%（102/125 例）に認められ、グループ 1 で 79.2%（38/48 例）、グループ 2 で 73.0%（27/37 例）、グループ 1+グループ 2 で 76.5%（65/85 例）、グループ 3 で 92.5%（37/40 例）であった。そのうち、副作用は全体で 48.0%（60/125 例）、グループ 1 で 41.7%（20/48 例）、グループ 2 で 35.1%（13/37 例）、グループ 1+グループ 2 で 38.8%（33/85 例）、グループ 3 で 67.5%（27/40 例）であった。グループ別では、DE-117 点眼液単剤を使用したグループ 1 及びグループ 2 の有害事象及び副作用の発現率は同程度であったが、DE-117 点眼液とチモロール点眼液を併用したグループ 3 の有害事象及び副作用の発現率はグループ 1 及びグループ 2 と比較して高かった。この主な原因はグループ 3 では結膜充血の発現率が高かった（グループ 1：16.7%、グループ 2：21.6%、グループ 1+グループ 2：18.8%、グループ 3：45.0%）ことが考えられるが、重症度はいずれも軽度で、治験の中止に至る事象ではなかった。

最も高頻度に認められた有害事象は結膜充血であり、全体で 27.2%（34/125 例）、グループ 1 で 16.7%（8/48 例）、グループ 2 で 21.6%（8/37 例）、グループ 1+グループ 2 で 18.8%（16/85 例）、グループ 3 で 45.0%（18/40 例）に認められた。次いで頻度の高かった有害事象（全体の発現率 3%以上）はウイルス性上気道感染（全体：17.6%、22/125 例、グループ 1：14.6%、7/48 例、グループ 2：24.3%、9/37 例、グループ 1+グループ 2：18.8%、16/85 例、グループ 3：15.0%、6/40 例）、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）（全体：12.8%、16/125 例、グループ 1：16.7%、8/48 例、グループ 2：5.4%、2/37 例、グループ 1+グループ 2：11.8%、10/85 例、グループ 3：15.0%、6/40 例）、背部痛（全体：4.8%、6/125 例、グループ 1：6.3%、3/48 例、グループ 2：5.4%、2/37 例、グループ 1+グループ 2：5.9%、5/85 例、グループ 3：2.5%、1/40 例）、角膜肥厚（全体：4.0%、5/125 例、グループ 2：5.4%、2/37 例、グループ 1+グループ 2：2.4%、2/85 例、グループ 3：7.5%、3/40 例）、眼痛（全体：4.0%、5/125 例、グループ 1：4.2%、2/48 例、グループ 1+グループ 2：2.4%、2/85 例、グループ 3：7.5%、3/40 例）、霧視（全体：3.2%、4/125 例、グループ 1：2.1%、1/48 例、グループ 2：2.7%、1/37 例、グループ 1+グループ 2：2.4%、2/85 例、グループ 3：5.0%、2/40 例）であった。

重篤な有害事象は全体の 4.0%（5/125 例）に認められた。グループ 1 で「丹毒」、「陰径ヘルニア」及び「皮膚有棘細胞癌」の 3 例（6.3%、3/48 例）、グループ 2 で「虫垂炎」の 1 例（2.7%、1/37 例）、グループ 3 で「硝子体癒着（CRF 記載：黄斑牽引症候群）」の 1 例（2.5%、1/40 例）が認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。重症度は「陰径ヘルニア」の 1 例（軽度）及び「虫垂炎」の 1 例（高度）を除きいずれも中等度で、治験継続中又は治験中止後に軽快又は回復した。各症例の詳細は表 2.7.6.3-17～表 2.7.6.3-19 に記載した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 16 例（12.8%、16/125 例）であり、グループ 1 で 8 例（16.7%、8/48 例）、グループ 2 で 1 例（2.7%、1/37 例）、グループ 1+グループ 2 で 9 例（10.6%、9/85 例）、グループ 3 で 7 例（17.5%、7/40 例）であった。内訳は、グループ 1 で「嚢胞様黄斑浮腫」2 例、「黄斑浮腫」3 例、「嚢胞様黄斑浮腫」及び「網膜剥離（CRF 記載：漿液性網膜剥離）」1 例、「網膜静脈閉塞（CRF 記載：網膜中心静脈閉塞）」1 例、「羞明」及び「前房内細胞」1 例、グループ 2 で「嚢胞様黄斑浮腫」及び「網膜剥離（CRF 記載：漿液性網膜剥離）」1 例、グループ 3 で「黄斑浮腫」3 例、「虹彩炎」1 例、「眼痛」1 例、「前房内細胞」1 例、「硝子体癒着（CRF 記載：黄斑牽引症候群）」1 例であり、グループ 1 の「嚢胞様黄斑浮腫」1 例、「網膜静脈閉塞」1 例及びグループ 3 の「硝子体癒着」1 例を除き、治験薬との因果関係ありと判断された。重症度は軽度又は中等度で、「網膜静脈閉塞」の 1 例（未回復）を除き治験中止後に軽快又は回復した。「網膜静脈閉塞」について治験担当医師は、視力低下が未回復であるが黄斑浮腫は回復しており、症状は安定していることから通常診療でのフォローで問題ないと判断された。グループ別ではグループ 2 で治験の中止に至った有害事象の発現率が低かったものの、グループ 1 とグループ 3 での発現率は同程度であった。治験の中止に至った有害事象のうち最も頻度が高かったのは「黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）」（全体：10 例、グループ 1：6 例、グループ 2：1 例、グループ 3：3 例）で、重症度は軽度又は中等度で、ステロイド又は非ステロイド性抗炎症剤等の治療により治験中止後に軽快又は回復した。これらはいずれも眼内レンズ挿入眼に発現した。

なお、中止に至らなかった有害事象も含めると、「黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）」は全体で 16 例（全体：12.8%、16/125 例、グループ 1：16.7%、8/48 例、グループ 2：5.4%、2/37 例、グループ 1+グループ 2：11.8%、10/85 例、グループ 3：15.0%、6/40 例）に認められ、このうち治験薬との因果関係ありと判断されたのは 14 例（全体：11.2 %、14/125 例、グループ 1：14.6%、7/48 例、グループ 2：5.4%、2/37 例、グループ 1+グループ 2：10.6%、9/85 例、グループ 3：12.5%、5/40 例）であった。

重要なリスクと規定した虹彩炎は全体の 2.4%（3/125 例）に認められた。内訳はグループ 1 で 2 例（被験者識別コード：1174-03-06、1174-09-01）及びグループ 3 で 1 例（被験者識別コード：1174-03-10）であり、すべて治験薬との因果関係ありと判断された。重症度はいずれも軽度で、治験継続中又は治験中止後に回復した。

有害事象の初回発現時期は、全体で 1～89 日 74 例、90～179 日 10 例、180～269 日 11 例、270～359 日 6 例、360 日以降日 1 例、グループ 1 で 1～89 日 25 例、90～179 日 6 例、180～269 日 4 例、270～359 日 3 例、グループ 2 で 1～89 日 20 例、90～179 日 3 例、180～269 日 2 例、270～359 日 1 例、360 日以降日 1 例、グループ 1+グループ 2 で 1～89 日 45 例、90 日～179 日 9 例、180 日～269 日 6 例、270～359 日 4 例、360 日以降日 1 例、グループ 3 で 1～89 日 29 例、90～179 日 1 例、180～269 日 5 例、270～359 日 2 例であり、全体及びいずれのグループでも治験薬投与早期に発現例数が多かった。また、前述の高頻度に認められた有害事象〔全体の発現率 3%以上；結膜充血、ウイルス性上気道感染、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）、背部痛、角膜肥厚、眼痛、霧視〕のうち、比較的早期に初回発現した事象は結膜充血、角膜肥厚、眼痛及び霧視であった。背部痛は 1～179 日で初回発現し、ウイルス性上気道感染は 1～179 日で初回発現例が多かったも

のの 180～359 日にも初回発現例が認められた。黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）の発現時期に一定の傾向は見られなかった。

表 2.7.6.3-13. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（安全性解析対象集団）

	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 1 + 2 (N=85)	グループ 3 (N=40)	合計 (N=125)
有害事象	38 (79.2%)	27 (73.0%)	65 (76.5%)	37 (92.5%)	102 (81.6%)
重篤な有害事象	3 (6.3%)	1 (2.7%)	4 (4.7%)	1 (2.5%)	5 (4.0%)
副作用	20 (41.7%)	13 (35.1%)	33 (38.8%)	27 (67.5%)	60 (48.0%)
重篤な副作用	0	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
有害事象による中止	8 (16.7%)	1 (2.7%)	9 (10.6%)	7 (17.5%)	16 (12.8%)
眼の有害事象	23 (47.9%)	19 (51.4%)	42 (49.4%)	32 (80.0%)	74 (59.2%)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
副作用	20 (41.7%)	13 (35.1%)	33 (38.8%)	26 (65.0%)	59 (47.2%)
重篤な副作用	0	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
有害事象による中止	8 (16.7%)	1 (2.7%)	9 (10.6%)	7 (17.5%)	16 (12.8%)
眼以外の有害事象	21 (43.8%)	20 (54.1%)	41 (48.2%)	18 (45.0%)	59 (47.2%)
重篤な有害事象	3 (6.3%)	1 (2.7%)	4 (4.7%)	0	4 (3.2%)
副作用	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
重篤な副作用	0	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0	0

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.3.1.1.1 より引用

Confidential

表 2.7.6.3-14. 有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 1 + 2 (N=85)	グループ 3 (N=40)	合計 (N=125)
眼障害	22 (45.8%)	19 (51.4%)	41 (48.2%)	29 (72.5%)	70 (56.0%)
結膜充血	8 (16.7%)	8 (21.6%)	16 (18.8%)	18 (45.0%)	34 (27.2%)
黄斑浮腫	5 (10.4%)	0	5 (5.9%)	4 (10.0%)	9 (7.2%)
嚢胞様黄斑浮腫	3 (6.3%)	2 (5.4%)	5 (5.9%)	2 (5.0%)	7 (5.6%)
角膜肥厚	0	2 (5.4%)	2 (2.4%)	3 (7.5%)	5 (4.0%)
眼痛	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	3 (7.5%)	5 (4.0%)
霧視	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	2 (5.0%)	4 (3.2%)
前房内細胞	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
眼瞼炎	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	2 (5.0%)	3 (2.4%)
結膜出血	0	2 (5.4%)	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
虹彩炎	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
点状角膜炎	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
網膜剥離	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
硝子体浮遊物	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
結膜浮腫	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)
アレルギー性結膜炎	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
角膜後面沈着物	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
眼部不快感	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
羞明	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
後嚢部混濁	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
網膜出血	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
眼瞼痙攣	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
白内障	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
霰粒腫	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
眼乾燥	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
眼刺激	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
黄斑線維症	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
視神経乳頭出血	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
網膜静脈閉塞	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
視力低下	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
硝子体癒着	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
硝子体混濁	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
感染症および寄生虫症	13 (27.1%)	13 (35.1%)	26 (30.6%)	10 (25.0%)	36 (28.8%)
ウイルス性上気道感染	7 (14.6%)	9 (24.3%)	16 (18.8%)	6 (15.0%)	22 (17.6%)
結膜炎	0	0	0	3 (7.5%)	3 (2.4%)
麦粒腫	2 (4.2%)	1 (2.7%)	3 (3.5%)	0	3 (2.4%)
インフルエンザ	2 (4.2%)	1 (2.7%)	3 (3.5%)	0	3 (2.4%)
爪の皮膚糸状菌症	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
胃腸炎	0	0	0	2 (5.0%)	2 (1.6%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
虫垂炎	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
丹毒	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
外耳炎	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
咽頭炎	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
胃腸障害	6 (12.5%)	8 (21.6%)	14 (16.5%)	1 (2.5%)	15 (12.0%)
便秘	1 (2.1%)	2 (5.4%)	3 (3.5%)	0	3 (2.4%)
歯周病	1 (2.1%)	2 (5.4%)	3 (3.5%)	0	3 (2.4%)
鼠径ヘルニア	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
腹部不快感	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
腹部膨満	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
齲歯	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
下痢	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
胃炎	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
大腸ポリープ	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
食道炎	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
歯の障害	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
歯の脱落	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)

表 2.7.6.3-14. 有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 1 + 2 (N=85)	グループ 3 (N=40)	合計 (N=125)
嘔吐	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (8.3%)	5 (13.5%)	9 (10.6%)	3 (7.5%)	12 (9.6%)
背部痛	3 (6.3%)	2 (5.4%)	5 (5.9%)	1 (2.5%)	6 (4.8%)
外骨腫	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
筋骨格痛	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
変形性関節症	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
関節周囲炎	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
腱鞘炎	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
狭窄性腱鞘炎	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
弾発指	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1%)	8 (21.6%)	9 (10.6%)	2 (5.0%)	11 (8.8%)
節足動物刺傷	0	2 (5.4%)	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
挫傷	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)
眼外傷	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
仙骨骨折	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
靭帯捻挫	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
四肢損傷	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
肋骨骨折	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
歯牙破折	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
創傷	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害	5 (10.4%)	4 (10.8%)	9 (10.6%)	0	9 (7.2%)
接触皮膚炎	1 (2.1%)	2 (5.4%)	3 (3.5%)	0	3 (2.4%)
湿疹	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
皮脂欠乏症	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
蝶形皮疹	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
皮膚炎	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
皮膚乾燥	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
異汗性湿疹	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
発疹	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
神経系障害	2 (4.2%)	2 (5.4%)	4 (4.7%)	3 (7.5%)	7 (5.6%)
頚腕症候群	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
味覚異常	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
頭痛	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
感覚鈍麻	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
片頭痛	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
神経痛	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
代謝および栄養障害	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
糖尿病	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)
石灰沈着性関節周囲炎	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
血管障害	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
高血圧	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)
疲労	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
滴下投与部位刺激感	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
臨床検査	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)

表 2.7.6.3-14. 有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 1 + 2 (N=85)	グループ 3 (N=40)	合計 (N=125)
腎および尿路障害	0	0	0	2 (5.0%)	2 (1.6%)
糖尿	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
血尿	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
耳および迷路障害	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
内リンパ水腫	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
耳管狭窄	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
肝胆道系障害	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
肝機能異常	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
免疫系障害	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
食物アレルギー	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
皮膚有棘細胞癌	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
精神障害	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
不眠症	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 20.0.
添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.3.1.2.1.1 より引用

Confidential

表 2.7.6.3-15. 副作用の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 1 + 2 (N=85)	グループ 3 (N=40)	合計 (N=125)
眼障害	20 (41.7%)	13 (35.1%)	33 (38.8%)	26 (65.0%)	59 (47.2%)
結膜充血	7 (14.6%)	7 (18.9%)	14 (16.5%)	17 (42.5%)	31 (24.8%)
黄斑浮腫	5 (10.4%)	0	5 (5.9%)	3 (7.5%)	8 (6.4%)
嚢胞様黄斑浮腫	2 (4.2%)	2 (5.4%)	4 (4.7%)	2 (5.0%)	6 (4.8%)
角膜肥厚	0	2 (5.4%)	2 (2.4%)	3 (7.5%)	5 (4.0%)
眼痛	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	2 (5.0%)	4 (3.2%)
前房内細胞	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
虹彩炎	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
網膜剥離	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)
結膜浮腫	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)
角膜後面沈着物	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
眼部不快感	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
羞明	1 (2.1%)	1 (2.7%)	2 (2.4%)	0	2 (1.6%)
点状角膜炎	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)
霧視	0	0	0	2 (5.0%)	2 (1.6%)
眼刺激	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	0	1 (0.8%)
視力低下	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
滴下投与部位刺激感	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (2.5%)	1 (0.8%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 20.0.
添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.3.1.4.1 より引用

表 2.7.6.3-16. 有害事象及び副作用の発現例数概要（発現時期別、安全性解析対象集団）

	グループ 1 (N=48)					グループ 2 (N=37)					グループ 1 + 2 (N=85)				
	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -
有害事象	25	6	4	3	0	20	3	2	1	1	45	9	6	4	1
重篤な有害事象	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3	0	0
副作用	12	3	2	3	0	11	0	0	2	0	23	3	2	5	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
有害事象による中止	3	2	2	1	0	0	0	0	1	0	3	2	2	2	0
眼の有害事象	13	4	3	3	0	12	2	0	4	1	25	6	3	7	1
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副作用	12	3	2	3	0	11	0	0	2	0	23	3	2	5	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
有害事象による中止	3	2	2	1	0	0	0	0	1	0	3	2	2	2	0
眼以外の有害事象	13	3	3	2	0	11	5	3	1	0	24	8	6	3	0
重篤な有害事象	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	1	3	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.6.3-16. 有害事象及び副作用の発現例数概要（発現時期別、安全性解析対象集団）（続き）

	グループ 3 (N=40)					合計 (N=125)				
	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -	Day 1 - Day 89	Day 90 - Day 179	Day 180 - Day 269	Day 270 - Day 359	Day 360 -
有害事象	29	1	5	2	0	74	10	11	6	1
重篤な有害事象	0	1	0	0	0	0	2	3	0	0
副作用	24	2	0	1	0	47	5	2	6	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	1	0	0	0	0	2	0	1	0
有害事象による中止	3	4	0	0	0	6	6	2	2	0
眼の有害事象	26	3	1	2	0	51	9	4	9	1
重篤な有害事象	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
副作用	23	2	0	1	0	46	5	2	6	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	1	0	0	0	0	2	0	1	0
有害事象による中止	3	4	0	0	0	6	6	2	2	0
眼以外の有害事象	7	3	4	3	1	31	11	10	6	1
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0
副作用	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重要なリスク（虹彩炎）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.3.1.1.2.1 及び Table 14.3.1.1.2.2 より引用

Confidential

表 2.7.6.3-17. 重篤有害事象概要（1174-03-05、1174-04-01）

被験者識別コード		1174-03-05	1174-04-01
投与群		グループ 1	グループ 1
性別		女	男
年齢		4[redacted]	7[redacted]
合併症名		・ 眼乾燥/Dry eye	・ 白内障/Cataract ・ 皮脂欠乏性湿疹（四肢）/Asteatotic Dermatitis of Limb ・ 足部白癬/Tinea Pedis ・ 狭心症/Angina Pectoris ・ 末梢動脈閉塞性疾患（両下肢）/Obstructive Arteriosclerosis of Legs ・ 高脂血症/Hyperlipidaemia ・ 高尿酸血症/Hyperuricaemia ・ 季節性アレルギー/Pollinosis ・ 便秘/Constipation
診断名	右眼	原発開放隅角緑内障	原発開放隅角緑内障
	左眼	原発開放隅角緑内障	原発開放隅角緑内障
同意取得日		[redacted]	[redacted]
Washout 期間	Washout 開始日	[redacted]	[redacted]
治療期	点眼開始日	[redacted]	[redacted]
	点眼終了日	[redacted]	[redacted]
症状・所見		丹毒（左足首及びふくらはぎ）	鼠径ヘルニア（両側）
症状・所見(PT)		丹毒/Erysipelas	鼠径ヘルニア/Inguinal hernia
発現眼		—	—
重症度		中等度	軽度
重篤度		重篤	重篤
処置		不変	不変
発現日		[redacted]（治験薬投与 213 日目）	[redacted]（治験薬投与 198 日目）
転帰日		—	[redacted]（治験薬投与 230 日目）
転帰		軽快	回復
因果関係		なし	なし
事象による試験の中止		なし	なし
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）		なし	・ アモロルフィン塩酸塩 ・ アスピリン ・ シロスタゾール ・ デキサメタゾンプロピオン酸エステル ・ フェブキソスタット ・ ヘパリン類似物質 ・ 酸化マグネシウム ・ ピレノキシン ・ プラバスタチンナトリウム ・ セファクロル ・ ロキソプロフェンナトリウム水和物 ・ インフルエンザワクチン ・ セレコキシブ ・ ロキソプロフェンナトリウム水和物 ・ レバミピド
本治験中に発現したその他の有害事象		・ 発疹/Rash ・ 異汗性湿疹/Dyshidrotic eczema ・ 鼠径ヘルニア/Inguinal hernias ・ 爪の皮膚糸状菌症/Dermatophytosis of nail	・ 歯周病/Periodontal disease ・ 肋骨骨折/Rib fracture ・ 靭帯捻挫/Ligament sprain

Confidential

表 2.7.6.3-18. 重篤有害事象概要（1174-09-01、1174-13-10）

被験者識別コード		1174-09-01	1174-13-10
投与群		グループ 1	グループ 2
性別		女	女
年齢		7[redacted]	6[redacted]
合併症名		・ 白内障/Cataract ・ 眼そう痒症/Eye pruritus ・ 皮膚創傷/Skin wound	・ 涙液分泌低下/Lacrimation decreased ・ 季節性アレルギー/Seasonal allergy ・ アレルギー性結膜炎/Conjunctivitis allergic ・ 足部白癬/Tinea pedis
診断名	右眼	原発開放隅角緑内障	高眼圧症
	左眼	原発開放隅角緑内障	高眼圧症
同意取得日		[redacted]	[redacted]
Washout 期間	Washout 開始日	[redacted]	[redacted]
治療期	点眼開始日	[redacted]	[redacted]
	点眼終了日	[redacted]	[redacted]
症状・所見		有棘細胞癌（左外足縁）	急性虫垂炎
症状・所見(PT)		皮膚有棘細胞癌/Squamous cell carcinoma of skin	虫垂炎/Appendicitis
発現眼		—	—
重症度		中等度	高度
重篤度		重篤	重篤
処置		不変	不変
発現日		[redacted]（治験薬投与 240 日目）	[redacted]（治験薬投与 155 日目）
転帰日		[redacted]（治験薬投与 331 日目）	[redacted]（治験薬投与 162 日目）
転帰		回復	回復
因果関係		なし	なし
事象による試験の中止		なし	なし
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）		・ ミノドロン酸水和物 ・ オロパタジン塩酸塩 ・ ピレノキシン ・ ヒドロコルチゾン ・ ブロムフェナクナトリウム ・ レボフロキサシン	・ リラナフタート ・ ドンペリドン ・ ファモチジン ・ スクラルファート ・ 水酸化アルミナマグネシウム/沈降炭酸カルシウム配合剤
本治験中に発現したその他の有害事象		・ 結膜充血/Conjunctival hyperaemia ・ 虹彩炎/Iritis ・ 高血圧/Hypertension	・ 結膜充血/Conjunctival hyperemia ・ 背部痛/Back pain ・ 接触皮膚炎/Dermatitis contact ・ 節足動物刺傷/Arthropod sting

Confidential

表 2.7.6.3-19. 重篤有害事象概要（1174-13-12）

被験者識別コード		1174-13-12
投与群		グループ 3
性別		女
年齢		5[redacted]
合併症名		・ 眼乾燥/Dry Eye ・ 狭窄性腱鞘炎/Tenosynovitis stenosans ・ 変形性関節症/Osteoarthritis ・ 頸髄神経根障害/Cervical Radiculopathy ・ 季節性アレルギー/Seasonal allergy ・ 糖尿病/Diabetes Mellitus
診断名	右眼	原発開放隅角緑内障
	左眼	原発開放隅角緑内障
同意取得日		[redacted]
Washout 期間	Washout 開始日	[redacted]
治療期	点眼開始日	[redacted]
	点眼終了日	[redacted]
症状・所見		黄斑牽引症候群（左眼）
症状・所見(PT)		硝子体癒着/Vitreous adhesions
発現眼		左眼
重症度		中等度
重篤度		重篤
処置		中止
発現日		[redacted]（治験薬投与 117 日目）
転帰日		[redacted]（治験薬投与 265 日目）
転帰		回復
因果関係		なし
事象による試験の中止		あり
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）		・ メコバラミン ・ ヒアルロン酸ナトリウム ・ レバミピド
本治験中に発現したその他の有害事象		・ 結膜充血/Conjunctival hyperaemia

Confidential

表 2.7.6.3-20. 治験の中止に至った有害事象

被験者識別コード 投与群	年齢/性別	事象名 (SOC/PT)	発現日 (Day)	転帰日 (Day)	重篤度/重症度/治験薬との因果関係の有無	治験薬の処置	転帰
1174-03-07 グループ 1	7[redacted]/女	嚢胞様黄斑浮腫	[redacted]	[redacted]	非重篤/中等度/なし	中止	回復
		（眼障害/嚢胞様黄斑浮腫）	(57)	(92)			
1174-03-10 グループ 3	7[redacted]/男	虹彩炎	[redacted]	[redacted]	非重篤/軽度/あり	中止	回復
		（眼障害/虹彩炎）	(176)	(239)			
1174-03-13 グループ 3	5[redacted]/男	結膜充血	[redacted]	[redacted]	非重篤/軽度/なし	休薬	回復
		（眼障害/結膜充血）	(1)	(18)			
		眼痛	[redacted]	[redacted]	非重篤/軽度/あり	休薬	回復
		（眼障害/眼痛）	(6)	(11)			
		眼痛	[redacted]	[redacted]	非重篤/軽度/あり	中止	回復
		（眼障害/眼痛）	(20)	(52)			
1174-09-06 グループ 1	8[redacted]/女	羞明	[redacted]	[redacted]	非重篤/軽度/あり	中止	回復
		（眼障害/羞明）	(38)	(99)			
		前房内細胞	[redacted]	[redacted]	非重篤/軽度/あり	中止	回復
		（眼障害/前房内細胞）	(56)	(70)			
1174-09-09 グループ 1	7[redacted]/女	黄斑浮腫	[redacted]		非重篤/中等度/あり	中止	軽快
		（眼障害/黄斑浮腫）	(218)				
1174-09-10 グループ 3	6[redacted]/女	前房内細胞	[redacted]	[redacted]	非重篤/軽度/あり	中止	回復
		（眼障害/前房内細胞）	(4)	(15)			
1174-05-03 グループ 3	6[redacted]/女	黄斑浮腫	[redacted]	[redacted]	非重篤/中等度/あり	中止	回復
		（眼障害/黄斑浮腫）	(37)	(106)			
1174-10-06 グループ 1	6[redacted]/男	黄斑浮腫	[redacted]	[redacted]	非重篤/中等度/あり	中止	回復
		（眼障害/黄斑浮腫）	(37)	(55)			
1174-08-02 グループ 1	7[redacted]/女	網膜中心静脈閉塞	[redacted]		非重篤/中等度/なし	中止	未回復
		(眼障害/網膜静脈閉塞)	(188)				
1174-08-01 グループ 3	7[redacted]/女	黄斑浮腫	[redacted]	[redacted]	非重篤/中等度/あり	中止	回復
		（眼障害/黄斑浮腫）	(154)	(204)			
1174-08-06 グループ 3	7[redacted]/女	黄斑浮腫	[redacted]	[redacted]	非重篤/中等度/あり	中止	回復
		（眼障害/黄斑浮腫）	(113)	(253)			
1174-12-02 グループ 1	6[redacted]/男	嚢胞様黄斑浮腫	[redacted]		非重篤/中等度/あり	中止	軽快
		（眼障害/嚢胞様黄斑浮腫）	(176)				
		漿液性網膜剥離	[redacted]	[redacted]	非重篤/中等度/あり	中止	回復
		（眼障害/網膜剥離）	(176)	(260)			
1174-12-05 グループ 2	6[redacted]/女	嚢胞様黄斑浮腫	[redacted]	[redacted]	非重篤/軽度/あり	中止	回復
		（眼障害/嚢胞様黄斑浮腫）	(277)	(385)			
		漿液性網膜剥離	[redacted]	[redacted]	非重篤/軽度/あり	中止	回復
		（眼障害/網膜剥離）	(277)	(385)			
1174-13-12 グループ 3	5[redacted]/女	黄斑牽引症候群	[redacted]	[redacted]	重篤/中等度/なし	中止	回復
		（眼障害/硝子体癒着）	(117)	(265)			
1174-14-05 グループ 1	6[redacted]/F	嚢胞様黄斑浮腫	[redacted]	[redacted]	非重篤/中等度/あり	中止	回復
		（眼障害/嚢胞様黄斑浮腫）	(152)	(270)			
1174-14-08 グループ 1	7[redacted]/女	黄斑浮腫	[redacted]	[redacted]	非重篤/軽度/あり	中止	回復
		（眼障害/黄斑浮腫）	(320)	(428)			

SOC：器官別大分類、PT：基本語
添付資料 5.3.5.2-3　Listing 16.2.7.5 を改変

2）　臨床検査値

すべてのグループにおいて認められた変動のうち、有害事象と判断された変動は、肝機能異常 1 例（グループ 1）、尿中ブドウ糖陽性及び尿中ウロビリノーゲン増加 1 例（グループ 2）、尿中ブドウ糖陽性 1 例（グループ 3）、糖尿 1 例（グループ 3）であった。いずれも軽度であり、治験薬との因果関係なしと判断された。

Confidential

3） 血圧・脈拍数

関連する有害事象として、高血圧がグループ 1 で 2 例、グループ 3 で 1 例に認められたが、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係なしと判断された。

4） 眼科的検査（中心角膜厚測定、細隙灯顕微鏡検査、前眼部所見観察、屈折度数・角膜曲率半径測定、視力検査、角膜内皮細胞密度測定、眼底検査、視野検査）

中心角膜厚測定について、各規定来院日におけるベースラインからの中心角膜厚の変化量を表 2.7.6.3-21（評価眼）及び表 2.7.6.3-22（非評価眼）に、中心角膜厚がベースラインから 50 μm を超える増加を示した症例の割合を表 2.7.6.3-23（評価眼）及び表 2.7.6.3-24（非評価眼）に示した。Week 52 におけるベースラインからの中心角膜厚変化量の平均値は、グループ 1 で 17.2 μm（評価眼）及び 17.4 μm（非評価眼）、グループ 2 で 18.5 μm（評価眼）及び 20.6 μm（非評価眼）、グループ 1+グループ 2 で 17.8 μm（評価眼）及び 18.9 μm（非評価眼）、グループ 3 で 10.7 μm（評価眼）及び 10.0 μm（非評価眼）であり、治験期間中に評価眼、非評価眼もしくは両眼でスコアが 50 μm を超える増加を示した症例は、グループ 1 で 9 例、グループ 2 で 6 例、グループ 3 で 6 例であった。関連する有害事象として、角膜肥厚がグループ 2 で 2 例、グループ 3 で 3 例認められたが、いずれも軽度であり治験継続に問題ないと判断された。

細隙灯顕微鏡顕微鏡検査について、角膜フルオレセイン染色がベースラインと比較して 2 段階以上悪化した症例は、グループ 1 の非評価眼で 1 例に認められた。治験担当医師は有害事象「点状角膜炎（CRF 記載：点状表層角膜炎）（右眼）」と判断されたが、治験薬との因果関係なしと判断された。重症度は軽度で、本事象以外の理由による治験中止後に回復した。結膜充血のスコアがベースラインと比較して 2 段階以上悪化した症例は、グループ 1 の評価眼及び非評価眼でそれぞれ 3 例、グループ 3 の評価眼及び非評価眼でそれぞれ 1 例に認められた。グループ 1 の 3 例はすべての症例において有害事象の結膜充血（軽度）を認め、治験薬との因果関係はありと判断されたが治験継続中、治験終了日又は本事象以外の理由による治験中止後に回復した。グループ 3 の 1 例は有害事象の虹彩炎（軽度）による治験中止後の追跡調査中に、結膜充血スコアの 2 段階以上の悪化が認められており、治験担当医師により有害事象によるものと判断された。有害事象の虹彩炎について、治験薬との因果関係はありと判断されたが治験中止後に回復した。前房セルのスコアがベースラインと比較して 2 段階以上悪化した症例は、グループ 3 の非評価眼で 1 例に認められた。本症例は有害事象の虹彩炎（軽度）を認め治験を中止した。また、有害事象の虹彩炎について治験薬との因果関係はありと判断されたが治験中止後に回復した。前房セルに関連する有害事象として、「前房内細胞」がグループ 1 で 2 例、グループ 3 で 1 例に認められ、うち 2 例が本事象により治験を中止した。重症度はいずれも軽度で、治験薬との因果関係ありと判断されたが、治験継続中又は治験中止後に回復した。

屈折度数・角膜曲率半径測定について、関連する有害事象は認められず、臨床的に問題となる屈折度数及び角膜曲率半径の変化は認められなかった。

視力検査について、治験期間中に評価眼、非評価眼もしくは両眼が LogMAR 視力で 0.2 以上悪化した症例は、グループ 1 で 11 例、グループ 2 で 8 例、グループ 3 で 4 例であった。このうち有

害事象の黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）がグループ 1 で 7 例、グループ 2 で 2 例、グループ 3 で 3 例に認められた。関連する有害事象として、視力低下がグループ 3 で 1 例に認められた。本症例は黄斑浮腫（中等度）の発現により治験を中止しており、視力低下は黄斑浮腫に付随するものと治験担当医師により判断された。なお、視力低下の重症度は軽度で、治験薬との因果関係はありと判断されたが、黄斑浮腫による治験中止後に回復した。

角膜内皮細胞密度測定について、関連する有害事象は認められず、臨床的に問題となる角膜内皮細胞密度の変化は認められなかった。

眼底検査について、関連する有害事象として、視神経乳頭出血がグループ 2 で 1 例に認められたが、軽度であり、治験薬との因果関係なしと判断された。

その他、眼科的検査において特筆すべき変動は認められなかった。

表 2.7.6.3-21. ベースラインからの中心角膜厚変化量（安全性解析対象集団、評価眼）

来院日	変化量 (μm)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 1 + 2 (N=85)	グループ 3 (N=40)	合計 (N=125)
Week 2	n	48	37	85	40	125
	平均値（標準偏差）	15.4 (18.0)	8.5 (20.9)	12.4 (19.5)	9.8 (18.4)	11.6 (19.1)
	中央値	9.5	11.0	10.0	8.0	10.0
	最小値,最大値	-13, 75	-53, 63	-53, 75	-27, 58	-53, 75
Week 4	n	48	37	85	36	121
	平均値（標準偏差）	15.0 (14.5)	11.5 (14.6)	13.5 (14.6)	8.6 (18.8)	12.0 (16.0)
	中央値	13.0	10.0	12.0	9.0	10.0
	最小値,最大値	-6, 57	-24, 40	-24, 57	-60, 40	-60, 57
Week 8	n	48	37	85	34	119
	平均値（標準偏差）	14.6 (22.3)	13.2 (14.2)	14.0 (19.1)	7.5 (16.3)	12.1 (18.5)
	中央値	12.0	10.0	11.0	6.5	10.0
	最小値,最大値	-28, 93	-8, 64	-28, 93	-26, 41	-28, 93
Week 12	n	45	34	79	33	112
	平均値（標準偏差）	16.0 (14.9)	13.3 (15.4)	14.8 (15.1)	12.6 (14.5)	14.2 (14.9)
	中央値	16.0	10.0	14.0	10.0	11.5
	最小値,最大値	-7, 57	-36, 37	-36, 57	-13, 55	-36, 57
Week 26	n	44	33	77	30	107
	平均値（標準偏差）	23.9 (17.8)	19.3 (17.2)	21.9 (17.6)	18.2 (21.3)	20.9 (18.7)
	中央値	18.5	15.0	16.0	18.0	16.0
	最小値,最大値	-4, 69	-16, 60	-16, 69	-12, 94	-16, 94
Week 40	n	38	32	70	27	97
	平均値（標準偏差）	17.0 (17.7)	14.6 (14.2)	15.9 (16.1)	15.1 (17.2)	15.7 (16.4)
	中央値	13.0	14.5	13.0	14.0	13.0
	最小値,最大値	-15, 66	-14, 40	-15, 66	-11, 70	-15, 70
Week 52	n	37	31	68	27	95
	平均値（標準偏差）	17.2 (17.0)	18.5 (16.4)	17.8 (16.6)	10.7 (17.4)	15.8 (17.0)
	中央値	12.0	17.0	16.5	8.0	14.0
	最小値,最大値	-16, 61	-14, 53	-16, 61	-20, 44	-20, 61

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.3.6.2.1 より引用

Confidential

表 2.7.6.3-22. ベースラインからの中心角膜厚変化量（安全性解析対象集団、非評価眼）

来院日	変化量 (μm)	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 1 + 2 (N=85)	グループ 3 (N=40)	合計 (N=125)
Week 2	n	48	37	85	40	125
	平均値（標準偏差）	10.8 (18.0)	10.3 (19.0)	10.6 (18.3)	13.1 (22.3)	11.4 (19.6)
	中央値	9.0	10.0	9.0	9.5	9.0
	最小値,最大値	-37, 59	-22, 49	-37, 59	-24, 76	-37, 76
Week 4	n	48	37	85	36	121
	平均値（標準偏差）	9.3 (19.9)	14.3 (16.2)	11.5 (18.4)	11.7 (21.2)	11.5 (19.2)
	中央値	11.0	13.0	12.0	11.0	12.0
	最小値,最大値	-84, 50	-14, 52	-84, 52	-37, 51	-84, 52
Week 8	n	48	37	85	34	119
	平均値（標準偏差）	12.9 (16.3)	11.6 (17.3)	12.3 (16.7)	15.9 (15.2)	13.3 (16.3)
	中央値	12.5	13.0	13.0	12.0	12.0
	最小値,最大値	-35, 52	-32, 44	-35, 52	-4, 53	-35, 53
Week 12	n	45	34	79	33	112
	平均値（標準偏差）	13.5 (16.4)	15.6 (15.0)	14.4 (15.8)	14.3 (17.6)	14.4 (16.2)
	中央値	12.0	16.5	13.0	16.0	13.5
	最小値,最大値	-23, 64	-22, 44	-23, 64	-24, 53	-24, 64
Week 26	n	44	33	77	30	107
	平均値（標準偏差）	16.5 (20.7)	19.6 (14.7)	17.9 (18.3)	17.5 (19.2)	17.8 (18.5)
	中央値	14.0	18.0	15.0	15.5	15.0
	最小値,最大値	-26, 69	-9, 61	-26, 69	-9, 77	-26, 77
Week 40	n	38	32	70	27	97
	平均値（標準偏差）	14.1 (21.4)	18.3 (15.5)	16.0 (19.0)	10.8 (16.3)	14.6 (18.3)
	中央値	11.5	15.5	13.5	13.0	13.0
	最小値,最大値	-21, 69	-8, 56	-21, 69	-28, 37	-28, 69
Week 52	n	37	31	68	27	95
	平均値（標準偏差）	17.4 (24.2)	20.6 (16.5)	18.9 (20.9)	10.0 (16.5)	16.3 (20.1)
	中央値	15.0	16.0	15.0	8.0	15.0
	最小値,最大値	-56, 67	-2, 67	-56, 67	-26, 38	-56, 67

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.3.6.2.2 より引用

Confidential

表 2.7.6.3-23. 中心角膜厚がベースラインから 50 µm を超える増加を示した症例の割合（安全性解析対象集団、評価眼）

来院日	中心角膜厚	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 1＋2 (N=85)	グループ 3 (N=40)	合計 (N=125)
Week 2	n	48	37	85	40	125
	50 µm 超増加した症例	3 (6.3%)	1 (2.7%)	4 (4.7%)	1 (2.5%)	5 (4.0%)
Week 4	n	48	37	85	36	121
	50 µm 超増加した症例	2 (4.2%)	0	2 (2.4%)	0	2 (1.7%)
Week 8	n	48	37	85	34	119
	50 µm 超増加した症例	3 (6.3%)	1 (2.7%)	4 (4.7%)	0	4 (3.4%)
Week 12	n	45	34	79	33	112
	50 µm 超増加した症例	3 (6.7%)	0	3 (3.8%)	1 (3.0%)	4 (3.6%)
Week 26	n	44	33	77	30	107
	50 µm 超増加した症例	4 (9.1%)	1 (3.0%)	5 (6.5%)	2 (6.7%)	7 (6.5%)
Week 40	n	38	32	70	27	97
	50 µm 超増加した症例	2 (5.3%)	0	2 (2.9%)	1 (3.7%)	3 (3.1%)
Week 52	n	37	31	68	27	95
	50 µm 超増加した症例	1 (2.7%)	2 (6.5%)	3 (4.4%)	0	3 (3.2%)

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.3.6.3.1 より引用

表 2.7.6.3-24. 中心角膜厚がベースラインから 50 µm を超える増加を示した症例の割合（安全性解析対象集団、非評価眼）

来院日	中心角膜厚	グループ 1 (N=48)	グループ 2 (N=37)	グループ 1＋2 (N=85)	グループ 3 (N=40)	合計 (N=125)
Week 2	n	48	37	85	40	125
	50 µm 超増加した症例	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)
Week 4	n	48	37	85	36	121
	50 µm 超増加した症例	0	1 (2.7%)	1 (1.2%)	1 (2.8%)	2 (1.7%)
Week 8	n	48	37	85	34	119
	50 µm 超増加した症例	1 (2.1%)	0	1 (1.2%)	1 (2.9%)	2 (1.7%)
Week 12	n	45	34	79	33	112
	50 µm 超増加した症例	1 (2.2%)	0	1 (1.3%)	1 (3.0%)	2 (1.8%)
Week 26	n	44	33	77	30	107
	50 µm 超増加した症例	4 (9.1%)	1 (3.0%)	5 (6.5%)	2 (6.7%)	7 (6.5%)
Week 40	n	38	32	70	27	97
	50 µm 超増加した症例	4 (10.5%)	2 (6.3%)	6 (8.6%)	0	6 (6.2%)
Week 52	n	37	31	68	27	95
	50 µm 超増加した症例	3 (8.1%)	2 (6.5%)	5 (7.4%)	0	5 (5.3%)

添付資料 5.3.5.2-3　Table 14.3.6.3.2 より引用

Confidential

2.7.6.3.3 結論

0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）は、落屑緑内障や正常眼圧緑内障を含む開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において、単剤療法及びチモロール点眼液（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 週間にわたり安定した眼圧下降を示した。安全性については、治験薬との因果関係ありと判断された重篤有害事象がないこと、結膜充血が最も高頻度に認められた副作用であったが重症度はいずれも軽度で治験中止に至る事象ではなかったこと、次いで高頻度に認められた黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）は軽度又は中等度で治験中止に至った症例も多かったが治験中止／終了後に軽快又は回復していることから、0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）の 52 週までの安全性及び忍容性に重要な問題はないと考えられた。ただし、治験薬との因果関係ありと判断された「黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）」がいずれも眼内レンズ挿入眼に発現していることから、眼内レンズ挿入眼の症例に対して DE-117 点眼液を使用する際には注意が必要であると考えられた。また、チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回点眼）との併用療法により、有害事象の発現率は 0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）単剤療法と比較して高かった。主な原因として結膜充血（軽度）の発現頻度が高くなることが考えられるものの、重症度の高い有害事象の発現率の増加は認められず、相加的な眼圧下降作用が得られることから、ベネフィット・リスクの観点から両点眼液の併用を行うことに特段の懸念はないと考えられた。

Confidential

2.7.6.4　　第Ⅲ相試験（01171506）

添付資料 5.3.5.2-2

治験の表題：DE-117 点眼液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からの切替臨床試験―第Ⅲ相―	
治験責任医師：[redacted] 他計 10 名	
治験実施施設：[redacted] 他計 10 医療機関	
公表文献：なし	
治験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第Ⅲ相

2.7.6.4.1　　治験方法の概略

（1）　目的

0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における 0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の眼圧下降作用及び安全性をオープンラベルによる多施設共同試験により検討する。

また本治験の目的とは別に、0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症に対する DE-117 点眼液の応答性を予測できるバイオマーカーを探索的に研究するため、また DE-117 点眼液の評価に直接関与はしないが将来的に緑内障をはじめとする眼科疾患の病態解明に用いる可能性を見据え、同意を得られた被験者を対象に血液を収集、DNA を抽出し保管する。なお解析研究に関しては、具体的に解析・研究計画が確定した時点で、新たにファーマコゲノミクス検討実施計画書を作成し、別途妥当性検討を行った後に実施する。

（2）　治験方法

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の Washout 期間の後、導入期として 0.005% ラタノプロスト点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、8 週間両眼点眼した。導入期終了時に少なくともいずれか一方の眼が 0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性を有する場合、治療期に移行し 0.002% DE-117 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間両眼点眼し眼圧下降作用及び安全性を検討した。

（3）　被験者数

目標症例数：30 例（治療期移行例）

【設定根拠】

0.005% ラタノプロスト点眼液を 8 週間点眼し効果が不十分であった症例に 0.002% DE-117 点

眼液を 4 週間点眼した時の、最低限として期待される眼圧下降値を 2.0 mmHg、標準偏差を 3.0 mmHg とし、有意水準を 5%、検出力を 90%として一標本 t 検定を実施した場合に必要な例数は 26 例となる。治療期中の脱落率を約 10%と仮定し、目標症例数を 30 例と設定した。

（4） 診断及び主な組入れ基準

1） 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、少なくとも片眼が 0.005% ラタノプロスト点眼液に治療抵抗を有する患者

2） 主な選択基準

i) 同意取得時

1. 両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症
2. 年齢：20 歳以上
3. 性別：不問

ii) Washout 期開始時

4. 両眼の矯正視力が 0.2 以上
5. 両眼の隅角が Shaffer の分類で 2 以上
6. 両眼の中心角膜厚が 480 μm 以上 600 μm 以下

iii) Washout 期終了時

7. 少なくともいずれか一方の眼圧が Washout 期終了時 (Visit 2) のすべての測定時点において 22 mmHg 以上、両眼とも 34 mmHg 以下

iv) 導入期中

8. 眼圧が以下のすべてを満たす眼（少なくとも片眼）を有する
   - Washout 期終了時 (Visit 2) のすべての測定時点において 22 mmHg 以上
   - Washout 期終了時 (Visit 2) からの下降率が導入期中 (Visit 3) のすべての測定時点において 25%以下
9. 両眼の眼圧が導入期中 (Visit 3) のすべての測定時点において 34 mmHg 以下

Confidential

v) 導入期終了時

10. 眼圧が以下のすべてを満たす眼（少なくとも片眼）を有する

- Washout 期終了時 (Visit 2) のすべての測定時点において 22 mmHg 以上
- Washout 期終了時 (Visit 2) からの下降率が導入期中 (Visit 3) のすべての測定時点において 25%以下
- Washout 期終了時 (Visit 2) からの下降率が導入期終了時 (Visit 4) のすべての測定時点において 15%以下

11. 両眼の眼圧が導入期終了時 (Visit 4) のすべての測定時点において 34 mmHg 以下

3） 主な除外基準

i) Washout 期開始時

1. 治験期間中に視野障害が進行するおそれがある
2. 高度の視野障害（例えば Humphrey 視野計の平均偏差が-12 dB 未満）を有する
3. 圧平眼圧計による正確な眼圧測定を妨げる可能性のある何らかの角膜の異常又はその他の疾患を有する
4. 虹彩炎又はぶどう膜炎の既往を有する
5. 活動性の外眼部疾患、眼あるいは眼瞼の炎症、感染症を有する
6. 治験期間中に進行するおそれのある網膜疾患（黄斑浮腫、網膜はく離、糖尿病網膜症等）を有する
7. 角膜屈折矯正手術の既往を有する
8. 緑内障に対する観血的手術（レーザー治療を含む）の既往を有する
9. Washout 期開始前 90 日以内に前眼部又は内眼の手術（緑内障以外）の既往を有する
10. 重度の眼外傷の既往を有する
11. 治験期間中に使用する予定の薬剤（塩化ベンザルコニウム、点眼麻酔薬、フルオレセイン、ラタノプロスト等）に対し、薬物アレルギーの既往を有する
12. 治験期間中に併用禁止薬の使用又は併用禁止療法を施行する予定がある
13. 治験期間中にコンタクトレンズの装用を必要とする
14. 過去に DE-117 点眼液の治験に参加したことがある（ただし、治験薬を点眼しなかった患者は可とする）
15. 妊婦、授乳中、妊娠している可能性（例えば妊娠検査が陽性）がある、治験期間中に妊娠を希望する又は治験期間中に適切な避妊が行えない女性

Confidential

ii) Washout 期中又は Washout 期終了時

16. 安全性上不適格と判断される疾患を有する（重度の循環器疾患、呼吸器疾患、肝・胆道系疾患、消化器疾患、泌尿器疾患、腎疾患、血液疾患、内分泌疾患、免疫疾患、悪性腫瘍等）
17. アルコール、薬物（フェンサイクリジン、コカイン、覚醒剤、大麻、モルヒネ）の乱用又は依存している

（5） 投与方法

1） 治験薬剤

0.002% DE-117 点眼液〔製造番号: C021105（表示製造番号: D01171506-1）〕

0.005% ラタノプロスト点眼液〔製造番号: C021202（表示製造番号: D01171506-2）〕

2） 用法・用量

0.002% DE-117 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時）、両眼点眼

0.005% ラタノプロスト点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時）、両眼点眼

3） 投与期間

0.005% ラタノプロスト点眼液：8 週間

0.002% DE-117 点眼液：4 週間

4） 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1. 検査・観察スケジュール

観察項目		Washout 期		導入期		治療期				
		Visit 1 (Washout 期開始)	Washout 期間 [8]	Visit 2 -8 週 (Day -56±3)	Visit 3 -4 週 (Day -28±3)	Visit 4 (Day 1)	Visit 5 1 週 (Day 8±1)	Visit 6 2 週 (Day 15±3)	Visit 7 4 週 (Day 29±3)	中止時 [9]
文書同意の取得 [1]		X								
選択/除外基準の確認		X		X	X	X				
症例の登録		X（1 次登録）		X（2 次登録）		X（本登録）				
被験者背景		X		X	X	X				
点眼遵守状況					X	X	X	X	X	X
併用薬の確認		X		X	X	X	X	X	X	X
細隙灯顕微鏡検査 [2]		X		X	X	X	X	X	X	X
視力検査 [2]		X		X		X	X	X	X	X
眼圧測定 [3]	9 時±30 分	X（午前中）		X	X	X	X	X	X	X
	13 時±30 分			X	X	X	X	X	X	X
	17 時±30 分			X	X	X	X	X	X	X
中心角膜厚測定 [4]		X		X		X	X	X	X	X
隅角検査 [4]		X [5]								
視野検査		X [5]								
眼底検査 [6]		X				X			X	X
臨床検査（血液、尿、尿中 hCG 検査）[7]		X							X	X
有害事象					X	X	X	X	X	X
治験薬配布				X	X	X		X		
治験薬回収					X	X		X	X	X
PGx[10]	文書同意の取得						X			X
	採血								X	X

Confidential

1. 文書同意取得後 30 日以内に Washout 期を開始する
2. 朝 9 時（Visit 1 は午前中）の眼圧測定前に実施する
3. 各測定の眼圧値は、Goldmann 圧平眼圧計にて 2 回連続して測定した平均値とする。2 回の測定値に 3 mmHg 以上の差異が生じた場合、3 回目の測定を行い中央値を採用する
4. 朝 9 時（Visit 1 は午前中）の眼圧測定後に実施する
5. Washout 期開始前 3 ヵ月以内に実施している場合は Washout 期開始日のデータとして利用可能とする
6. 無散瞳下で実施する
7. 検査結果の確認は Visit 2 (Day -56) の Washout 期終了時までに実施する。尿中 hCG 検査は妊娠の可能性のない女性は実施不要
8. 同意取得後、Washout 期に移行する。Washout 期では、眼圧下降を目的とした前治療薬の使用状況に従い、下記の Washout 期間を設ける。各 Washout 期間の許容範囲は+7 日間とする。前治療薬なしの場合はコンタクトレンズ装用期間の調整（治験薬投与 1 週間前から装用不可）及び臨床検査結果を考慮し、1 週間の Washout 期間を設ける。ただし、コンタクトレンズ非装用及び臨床検査結果の入手が早期に行えた場合は、Washout 期間の短縮も可能とする。また、配合剤もしくは 2 剤以上使用している場合は両有効成分のうち Washout 期間の長い方を選択する
   - 前治療薬なし‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 1 週間
   - 炭酸脱水酵素阻害薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 1 週間
   - 交感神経作動薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 2 週間
   - 副交感神経作動薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 2 週間
   - α_2 作動薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 3 週間
   - β 遮断薬（αβ 遮断薬含む）‥‥‥ 4 週間
   - プロスタグランジン関連薬‥‥‥‥ 4 週間
   - α_1 遮断薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 4 週間
   - Rho キナーゼ阻害薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 4 週間
9. 被験薬点眼開始前（Washout 期含む）に中止した場合は規定項目の実施は不要である（治験を終了し、必要に応じた治療を実施する）。被験薬点眼開始後に中止した場合は規定の検査・観察を可能な限り実施する
10. PGx に関して文書で同意を得られた被験者から、Visit 7 (Day 29) 又は中止時のいずれかの臨床検査実施時に 1 回のみ PGx 用採血を実施する

Confidential

5） 併用薬及び併用療法

i) 併用禁止薬

以下に記載した薬剤（一般用医薬品を含む）の併用は、治験期間を通じて禁止した。

1. すべての眼局所投与製剤（点眼剤、眼軟膏、結膜下注射剤等）。ただし、人工涙液、白内障治療剤（グルタチオン、ピレノキシン等）及びビタミン B_{12} 製剤（シアノコバラミン等）の使用は可とするが、治験薬との点眼間隔は 5 分以上あける。
2. 経口及び静注投与の眼圧下降剤（アセタゾラミド、グリセリン等）
3. 他の臨床試験薬（治験薬、製造販売後臨床試験薬含む）

ii) 併用可能薬

併用禁止薬以外の薬剤の新規投与・投与中止、又は用法･用量の変更は可とした。ただし、降圧剤及び副腎皮質ステロイド剤の新規投与・投与中止、又は用法・用量の変更は不可とした。

iii) 併用禁止療法

治験期間を通じて以下の治験薬の有効性・安全性評価に影響を及ぼす非薬物療法は禁止した。

1. 眼に対するレーザー治療
2. 眼に対する観血的手術
3. コンタクトレンズ装用
4. 涙点プラグ、外科的涙点閉鎖術等

iv) 併用可能療法

併用禁止療法以外の非薬物療法の新規開始・中止、又は内容の変更は可とした。

（6） 評価基準

1） 有効性

i) 主要評価項目

・ Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量

ii) 副次評価項目

・ Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化率

・ Week 1 (Day 8)及び Week 2 (Day 15) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率

・ Week 1 (Day 8)、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの各眼圧測定時点の平均眼圧変化量及び平均眼圧変化率

・ Week 4 (Day 29) におけるレスポンダー〔ベースライン (Day 1) からの日中眼圧下降率：≧10%、≧20%、≧30%〕の症例割合

・ Week 4 (Day 29) における平均日中眼圧が 18 mmHg 未満の症例割合

2） 安全性

・ 有害事象

・ 臨床検査値

・ 眼科的検査（中心角膜厚、細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査）

（7） 統計手法

1） 解析対象集団

i) 有効性解析対象集団

FAS を有効性（眼圧下降作用）の検討に採用した。また、PPS についても解析し、FAS との相違について考察した。

FAS：以下に該当する被験者の集団とした。

① 選択基準 1) を満たす被験者

② 被験薬を少なくとも 1 回点眼した被験者

③ 有効性評価眼についてベースライン (Day 1) 及びその後に少なくとも 1 回の検査日の眼圧測定値が利用できる被験者

PPS：FAS の中で、以下に該当する被験者の集団とした。

① 選択基準に合致し、除外基準 3) 、7) 、8) 、12) 、13) 、14) 、15) に抵触しない被験者

② 有効性評価眼についてベースライン (Day 1) 及び Week 1 (Day 8) 以降のいずれかの Visit で眼圧測定値が 1 日分（3 時点）利用できる被験者

③ 治療期間を通じて点眼遵守状況が「1.指示通り点眼した（100%点眼）」又は「2.時々忘れた（75～99%点眼）」であった被験者

④ その他、治験依頼者が重大と判断した治験実施計画書からの逸脱がない被験者

ii) 安全性解析対象集団

被験薬を少なくとも 1 回点眼し、安全性に関する何らかの情報が得られている被験者の集団とした。

2） 有効性の解析

有効性の解析は有効性評価眼を対象に行った。有効性評価眼は選択基準 14) を満たす Day 1 の日中眼圧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眼とした。Day 1 をベースライン Visit とした。また、Day 1 の他に Week -8 (Day -56) をベースラインとした眼圧変化の検討を行うため、当該の 2 時点をベースライン Visit として扱った。

i) 主要評価項目

・ Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量

Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧の変化量について、平均、標準偏差、中央値、最大値及び最小値を示した。また 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定を実施した。Week 4 におけるデータが存在しない症例については、LOCF (Last Observation Carried Forward) により補完を行い解析に用いた。

ii) 副次評価項目

1) Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化率

Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧の変化率について、平均、標準偏差、中央値、最大値及び最小値を示した。また 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定を実施した。

2) Week 1 (Day 8)及び Week 2 (Day 15)におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率

Week 1 (Day 8)及び Week 2 (Day 15)におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧の変化量について、平均、標準偏差、中央値、最大値及び最小値を示した。また 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定を実施した。変化率についても、同様の算出及び検定を行った。

3) Week 1 (Day 8)、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの各眼圧測定時点の平均眼圧変化量及び平均眼圧変化率

各測定時点毎に、Week 1 (Day 8)、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29)におけるベースライン (Day 1) からの眼圧の変化量について、平均、標準偏差、中央値、最大値及び最小値を示した。また 95%信頼区間を算出し、対応のある t 検定を実施した。変化率についても、同様の算出及び検定を行った。

4) Week 4 (Day 29) におけるレスポンダー〔ベースライン (Day 1) からの日中眼圧下降率：≧10%、≧20%、≧30%〕の症例割合

Week 4 (Day 29) におけるレスポンダーについてカテゴリー別〔ベースライン (Day 1) からの日中眼圧下降率：≧10%、≧20%、≧30%〕の集計を行い、割合を示した。Week 4 (Day 29) の日中眼圧が欠測の場合は、ノンレスポンダーとして扱った。

5) Week 4 (Day 29) における平均日中眼圧が 18 mmHg 未満の症例割合

Week 4 (Day 29) の日中眼圧が、18 mmHg 未満であった症例の割合を示した。Week 4 (Day 29) の日中眼圧が欠測の場合は、当該の症例として扱わなかった。

3） 安全性の解析

i) 有害事象

治療期に発現した有害事象及び副作用について、各事象の発現例数と発現率を集計した。なお、症例報告書に記載されたすべての有害事象は、MedDRA (Ver.20.0) の適切な下層語 (LLT) に読み替え、基本語 (PT) と器官別大分類 (SOC) で表示した。

ii) 眼科的検査、臨床検査値

データの特性に応じ、各 Visit について測定値とベースラインからの変化について記述統計量で示した。

4） 有意水準

検定の有意水準は両側 5%とし、区間推定の信頼係数は両側 95%とした。

2.7.6.4.2 結果の要約

（1） 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。

計 58 例の文書同意を得た。最初の症例は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に組入れられ、最終の症例の観察は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

治療期に至るまでの中止例は 32 例、治療期移行例は 26 例であった。治療期では 2 例が治験を中止し、治験完了例は 24 例であった。

表 2.7.6.4-2. 症例の内訳

	DE-117 0.002%
文書同意	58
Intention-to-Treat Population	26 (100%)
安全性解析対象集団	26 (100%)
最大の解析対象集団 (FAS)	26 (100%)
治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS)	25 (96.2%)
治験完了例	24 (92.3%)
治験中止例	2 (7.7%)
治験中止理由:	
効果不十分	2 (7.7%)

添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.1.1 より引用

(2)　解析対象集団

すべての有効性解析は FAS を対象として実施した。

安全性解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。

有効性解析対象集団（FAS、PPS）及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4-2 及び図 2.7.6.4-1 に示した。また、症例検討で検討した症例の取扱いを表 2.7.6.4-3 に示した。なお、安全性解析より除外した症例はなかった。

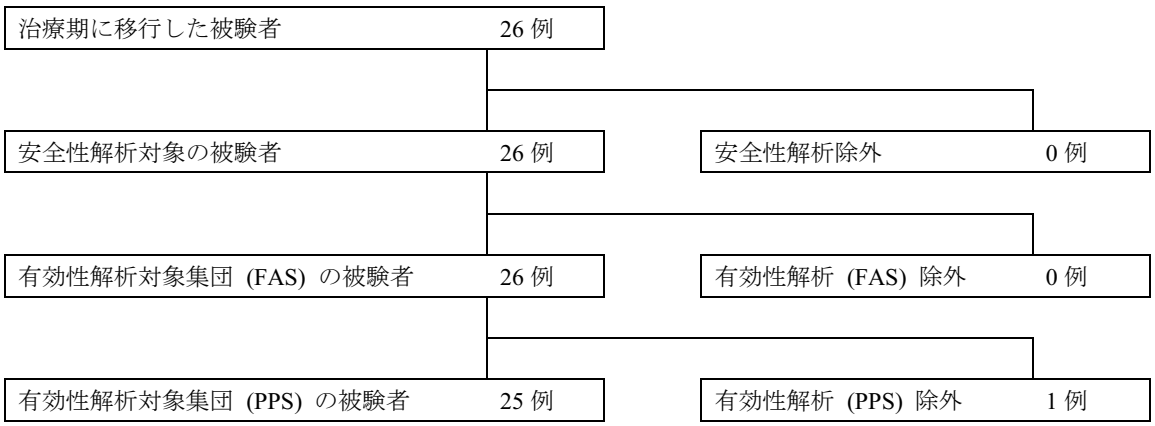


図 2.7.6.4-1. 有効性及び安全性の解析対象集団の内訳

表 2.7.6.4-3. 症例の取扱い

被験者識別コード	事由	FAS	PPS
1176-10-03	治験実施計画書逸脱（併用禁止薬の使用）	○	×

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を、表 2.7.6.4-4 に示した。

Confidential

表 2.7.6.4-4. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

	DE-117 0.002% (N=26)
本登録時の年齢（歳）	
n	26
平均値（標準偏差）	64.4 (11.0)
中央値	66.5
最小値,最大値	42, 81
年齢（歳）	
< 65	9 (34.6%)
>= 65	17 (65.4%)
性別	
男	12 (46.2%)
女	14 (53.8%)
診断名	
原発開放隅角緑内障（POAG）	21 (80.8%)
高眼圧症（OH）	5 (19.2%)
前治療薬	
なし	1 (3.8%)
β遮断薬	15 (57.7%)
プロスタグランジン関連薬	25 (96.2%)
α作動薬	8 (30.8%)
炭酸脱水酵素阻害薬	6 (23.1%)
その他	1 (3.8%)
Day 1 の日中眼圧 (mmHg)	
n	26
平均値（標準偏差）	23.12 (2.80)
中央値	21.83
最小値,最大値	19.7, 31.7
Day 1 の 9 時の眼圧 (mmHg)	
n	26
平均値（標準偏差）	23.32 (3.07)
中央値	22.00
最小値,最大値	20.0, 33.0
Day 1 の 13 時の眼圧 (mmHg)	
n	26
平均値（標準偏差）	22.61 (2.79)
中央値	21.75
最小値,最大値	19.5, 30.5
Day 1 の 17 時の眼圧 (mmHg)	
n	26
平均値（標準偏差）	23.42 (2.84)
中央値	22.25
最小値,最大値	19.5, 31.5
Week -8 の日中眼圧 (mmHg)	
n	26
平均値（標準偏差）	25.00 (2.66)
中央値	24.25
最小値,最大値	22.3, 33.2

表 2.7.6.4-4. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)（続き）

	DE-117 0.002% (N=26)
Week -8 の 9 時の眼圧 (mmHg)	
n	26
平均値（標準偏差）	25.22 (2.87)
中央値	24.25
最小値,最大値	22.0, 33.5
Week -8 の 13 時の眼圧 (mmHg)	
n	26
平均値（標準偏差）	24.67 (2.67)
中央値	24.00
最小値,最大値	22.0, 33.0
Week -8 の 17 時の眼圧 (mmHg)	
n	26
平均値（標準偏差）	25.11 (2.79)
中央値	24.00
最小値,最大値	22.0, 33.0
Day 1 の Week -8 からの日中眼圧変化率 (%)	
n	26
平均値（標準偏差）	-7.57 (4.73)
中央値	-8.12
最小値,最大値	-12.6, 10.4
Day 1 の 9 時の Week -8 からの眼圧変化率 (%)	
n	26
平均値（標準偏差）	-7.59 (5.17)
中央値	-8.76
最小値,最大値	-14.9, 7.7
Day 1 の 13 時の Week -8 からの眼圧変化率 (%)	
n	26
平均値（標準偏差）	-8.40 (5.06)
中央値	-9.09
最小値,最大値	-14.9, 9.6
Day 1 の 17 時の Week -8 からの眼圧変化率 (%)	
n	26
平均値（標準偏差）	-6.61 (6.28)
中央値	-7.48
最小値,最大値	-13.2, 14.0
中心角膜厚 (um)	
n	26
平均値（標準偏差）	556.3 (28.6)
中央値	557.5
最小値,最大値	473, 601
隅角（Shaffer 分類）	
Grade 2	2 (7.7%)
Grade 3	6 (23.1%)
Grade 4	18 (69.2%)

Confidential

表 2.7.6.4-4. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)（続き）

	DE-117 0.002% (N=26)
緑内障性視野異常の有無	
なし	9 (34.6%)
あり	17 (65.4%)
緑内障性眼底異常の有無	
なし	14 (53.8%)
あり	12 (46.2%)

添付資料 5.3.5.2-2　Table14.1.2.1 及び Table14.1.3.1 より引用

（4） 有効性

1） 主要評価項目

Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量

各規定来院日の平均日中眼圧を表 2.7.6.4-5 に、各規定来院日におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量及び解析結果を表 2.7.6.4-6 に、その推移を図 2.7.6.4-2 に示した。

Day 1 及び Week 4 における平均日中眼圧（平均値±標準偏差）は、それぞれ 23.12±2.80 mmHg 及び 20.13±3.83 mmHg であった。また、Week 4 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±標準誤差）は-2.99±0.43 mmHg であり、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) が認められた。

また、Observed Case のみを用いた解析や、ベースライン眼圧を共変量に加えた解析を感度分析として実施した結果、解析結果の安定性が確認された。

表 2.7.6.4-5. 日中眼圧 (FAS)

来院日	日中眼圧 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=26)
Week -8	n	26
	平均値（標準偏差）	25.00 (2.66)
	中央値	24.25
	最小値,最大値	22.3, 33.2
Week -4	n	26
	平均値（標準偏差）	21.80 (3.23)
	中央値	20.42
	最小値,最大値	18.3, 31.7
Baseline (Day 1)	n	26
	平均値（標準偏差）	23.12 (2.80)
	中央値	21.83
	最小値,最大値	19.7, 31.7
Week 1	n	25
	平均値（標準偏差）	20.89 (3.47)
	中央値	20.33
	最小値,最大値	16.1, 32.3
Week 2	n	24
	平均値（標準偏差）	19.93 (3.32)
	中央値	19.25
	最小値,最大値	15.7, 27.7
Week 4/Observed case only	n	24
	平均値（標準偏差）	19.63 (3.04)
	中央値	18.84
	最小値,最大値	15.8, 27.5
Week 4/LOCF [1]	n	26
	平均値（標準偏差）	20.13 (3.83)
	中央値	19.09
	最小値,最大値	15.8, 32.3

[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.2.1 より引用

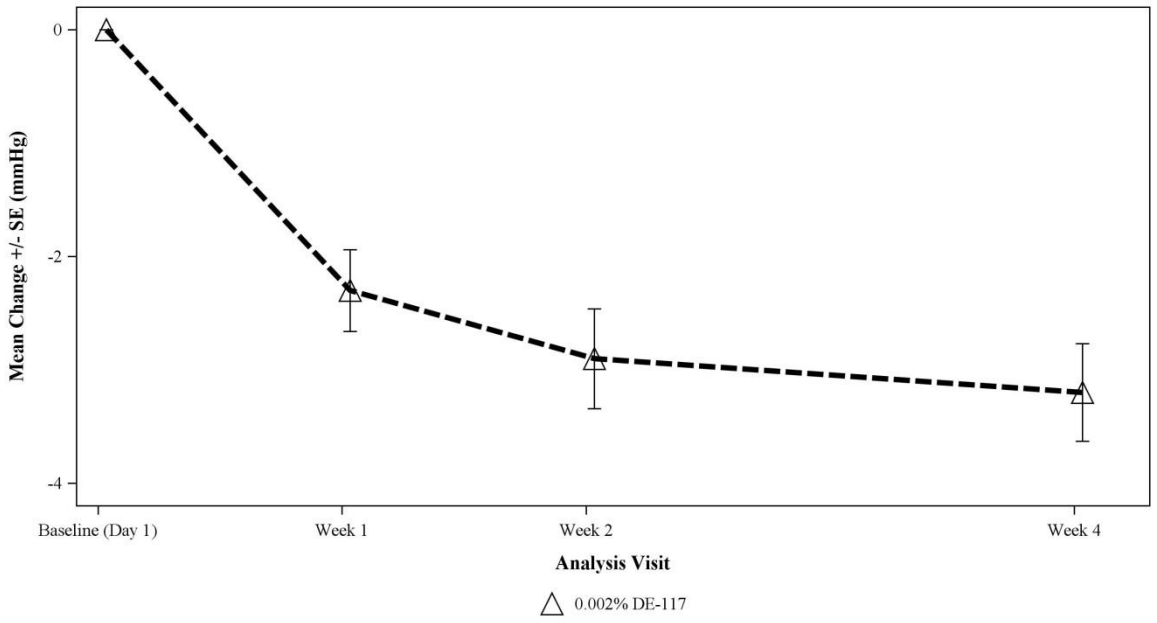
Confidential

表 2.7.6.4-6. ベースラインからの日中眼圧変化量及び解析結果 (FAS)

来院日	日中眼圧変化量 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=26)
Week 1	n	25
	平均値（標準偏差）	-2.30 (1.80)
	中央値	-2.00
	最小値,最大値	-5.6, 0.8
	平均値（標準誤差）	-2.30 (0.36)
	95%信頼区間	-3.05, -1.56
	P 値 [2]	<0.0001
Week 2	n	24
	平均値（標準偏差）	-2.90 (2.15)
	中央値	-2.59
	最小値,最大値	-7.4, 1.8
	平均値（標準誤差）	-2.90 (0.44)
	95%信頼区間	-3.81, -1.99
	P 値 [2]	<0.0001
Week 4/Observed case only	n	24
	平均値（標準偏差）	-3.20 (2.10)
	中央値	-2.96
	最小値,最大値	-7.5, 1.7
	平均値（標準誤差）	-3.20 (0.43)
	95%信頼区間	-4.09, -2.32
	P 値 [2]	<0.0001
Week 4/LOCF [1]	n	26
	平均値（標準偏差）	-2.99 (2.18)
	中央値	-2.87
	最小値,最大値	-7.5, 1.7
	平均値（標準誤差）	-2.99 (0.43)
	95%信頼区間	-3.87, -2.11
	P 値 [2]	<0.0001

[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
[2] ベースラインとの比較（対応のある t 検定）
添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.2.2.1 より引用

Confidential



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.2-2　Figure 14.5.1.2 より引用

図 2.7.6.4-2. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移 (FAS)

2） 副次評価項目

i) Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化率

各規定来院日におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率を表 2.7.6.4-7 に示した。

Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準誤差）は-13.23±1.79 %であり、ベースラインと比較して統計的に有意な差 (P<0.0001) が認められた。

表 2.7.6.4-7. ベースラインからの日中眼圧変化率及び解析結果 (FAS)

来院日	日中眼圧変化率 (%)	DE-117 0.002% (N=26)
Week 1	n	25
	平均値（標準偏差）	-10.09 (7.56)
	中央値	-8.63
	最小値,最大値	-24.0, 3.3
	平均値（標準誤差）	-10.09 (1.51)
	95%信頼区間	-13.21, -6.97
	P 値 [2]	<0.0001
Week 2	n	24
	平均値（標準偏差）	-12.91 (9.37)
	中央値	-11.86
	最小値,最大値	-29.8, 7.1
	平均値（標準誤差）	-12.91 (1.91)
	95%信頼区間	-16.86, -8.95
	P 値 [2]	<0.0001
Week 4/Observed case only	n	24
	平均値（標準偏差）	-14.12 (8.82)
	中央値	-13.82
	最小値,最大値	-30.1, 6.5
	平均値（標準誤差）	-14.12 (1.80)
	95%信頼区間	-17.84, -10.40
	P 値 [2]	<0.0001
Week 4/LOCF [1]	n	26
	平均値（標準偏差）	-13.23 (9.12)
	中央値	-13.54
	最小値,最大値	-30.1, 6.5
	平均値（標準誤差）	-13.23 (1.79)
	95%信頼区間	-16.91, -9.54
	P 値 [2]	<0.0001

[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
[2] ベースラインとの比較（対応のある t 検定）
添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.2.3.1 より引用

Confidential

ii) Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率

Week 1 及び Week 2 における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を表 2.7.6.4-6 及び表 2.7.6.4-7 に示した。

Week 1 及び Week 2 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±標準誤差）は-2.30±0.36 mmHg (P<0.0001) 及び-2.90±0.44 mmHg (P<0.0001) であった。また、Week 1 及び Week 2 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準誤差）は-10.09±1.51 % (P<0.0001) 及び-12.91±1.91 % (P<0.0001) であり、いずれの測定時点においてもベースラインと比較して統計的に有意な差が認められた。

iii) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの各眼圧測定時点の平均眼圧変化量及び平均眼圧変化率

Week 1、Week 2 及び Week 4 におけるベースラインからの各眼圧測定時点の平均眼圧変化量及び平均眼圧変化率を表 2.7.6.4-8 及び表 2.7.6.4-9 に、その推移を図 2.7.6.4-3 及び図 2.7.6.4-4 に示した。

すべての来院日のすべての測定時点においてベースラインからの平均眼圧変化量及び変化率に統計的に有意な差が認められた。

Confidential

表 2.7.6.4-8. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量及び解析結果 (FAS)

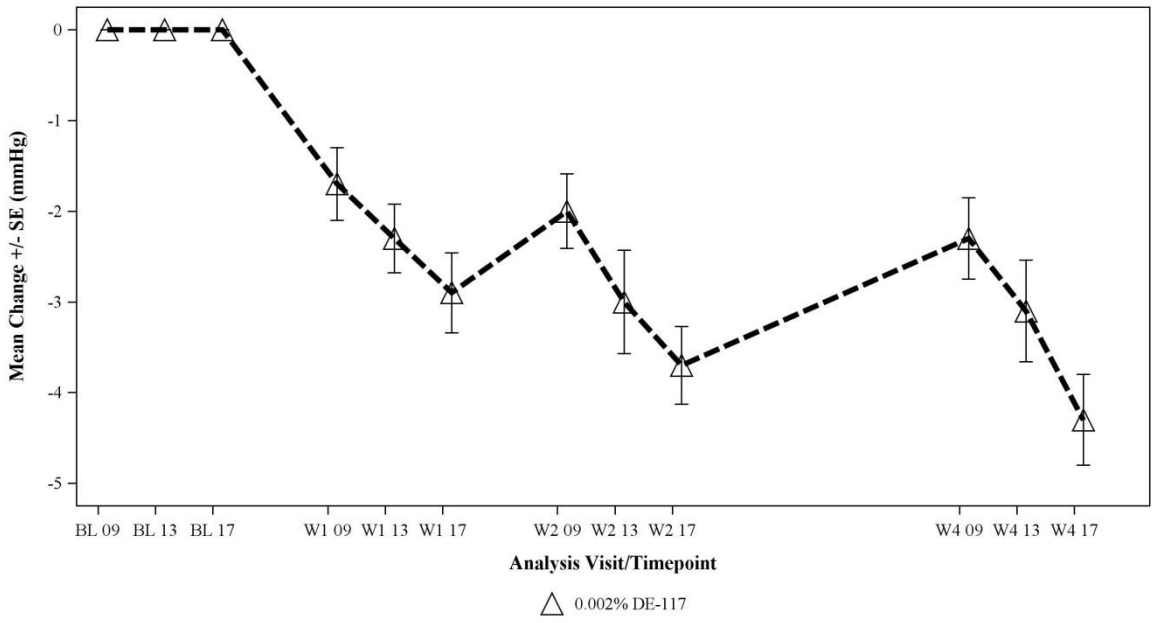
来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	DE-117　0.002% (N=26)
Week 1	9 時	n	25
		平均値（標準偏差）	-1.72 (1.99)
		中央値	-2.00
		最小値,最大値	-5.5, 2.0
		平均値（標準誤差）	-1.72 (0.40)
		95%信頼区間	-2.54, -0.90
		P 値 [2]	0.0002
	13 時	n	25
		平均値（標準偏差）	-2.29 (1.92)
		中央値	-2.50
		最小値,最大値	-5.5, 1.5
		平均値（標準誤差）	-2.29 (0.38)
		95%信頼区間	-3.08, -1.50
		P 値 [2]	<0.0001
	17 時	n	25
		平均値（標準偏差）	-2.90 (2.20)
		中央値	-3.00
		最小値,最大値	-6.5, 3.0
		平均値（標準誤差）	-2.90 (0.44)
		95%信頼区間	-3.81, -1.99
		P 値 [2]	<0.0001
Week 2	9 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-2.00 (2.03)
		中央値	-2.00
		最小値,最大値	-5.0, 2.0
		平均値（標準誤差）	-2.00 (0.41)
		95%信頼区間	-2.86, -1.14
		P 値 [2]	<0.0001
	13 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-3.03 (2.81)
		中央値	-2.75
		最小値,最大値	-8.8, 2.5
		平均値（標準誤差）	-3.03 (0.57)
		95%信頼区間	-4.22, -1.85
		P 値 [2]	<0.0001
	17 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-3.67 (2.09)
		中央値	-3.50
		最小値,最大値	-8.8, 1.0
		平均値（標準誤差）	-3.67 (0.43)
		95%信頼区間	-4.55, -2.78
		P 値 [2]	<0.0001

表 2.7.6.4-8. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量及び解析結果 (FAS) （続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	DE-117　0.002% (N=26)
Week 4/Observed case only	9 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-2.28 (2.19)
		中央値	-2.38
		最小値,最大値	-6.0, 2.0
		平均値（標準誤差）	-2.28 (0.45)
		95%信頼区間	-3.21, -1.36
		P 値 [2]	<0.0001
	13 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-3.05 (2.73)
		中央値	-3.25
		最小値,最大値	-7.8, 4.0
		平均値（標準誤差）	-3.05 (0.56)
		95%信頼区間	-4.21, -1.90
		P 値 [2]	<0.0001
	17 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-4.28 (2.43)
		中央値	-4.25
		最小値,最大値	-9.0, 1.0
		平均値（標準誤差）	-4.28 (0.50)
		95%信頼区間	-5.31, -3.26
		P 値 [2]	<0.0001
Week 4/LOCF [1]	9 時	n	26
		平均値（標準偏差）	-2.22 (2.13)
		中央値	-2.25
		最小値,最大値	-6.0, 2.0
		平均値（標準誤差）	-2.22 (0.42)
		95%信頼区間	-3.08, -1.36
		P 値 [2]	<0.0001
	13 時	n	26
		平均値（標準偏差）	-2.89 (2.68)
		中央値	-2.75
		最小値,最大値	-7.8, 4.0
		平均値（標準誤差）	-2.89 (0.53)
		95%信頼区間	-3.98, -1.81
		P 値 [2]	<0.0001
	17 時	n	26
		平均値（標準偏差）	-3.86 (2.81)
		中央値	-4.00
		最小値,最大値	-9.0, 3.0
		平均値（標準誤差）	-3.86 (0.55)
		95%信頼区間	-4.99, -2.72
		P 値 [2]	<0.0001

[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
[2] ベースラインとの比較（対応のある t 検定）
添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.2.5.1 より引用

Confidential



SE：標準誤差
各時点についてベースラインの対応する時点からの変化量で示した
添付資料 5.3.5.2-2　Figure 14.5.2.2 より引用

図 2.7.6.4-3. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量の推移 (FAS)

表 2.7.6.4-9. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率及び解析結果 (FAS)

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	DE-117 0.002% (N=26)
Week 1	9 時	n	25
		平均値（標準偏差）	-7.51 (8.70)
		中央値	-9.30
		最小値,最大値	-25.0, 7.0
		平均値（標準誤差）	-7.51 (1.74)
		95%信頼区間	-11.10, -3.92
		P 値 [2]	0.0002
	13 時	n	25
		平均値（標準偏差）	-10.00 (8.37)
		中央値	-10.00
		最小値,最大値	-25.9, 7.5
		平均値（標準誤差）	-10.00 (1.67)
		95%信頼区間	-13.46, -6.55
		P 値 [2]	<0.0001

表 2.7.6.4-9. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率及び解析結果 (FAS) （続き）

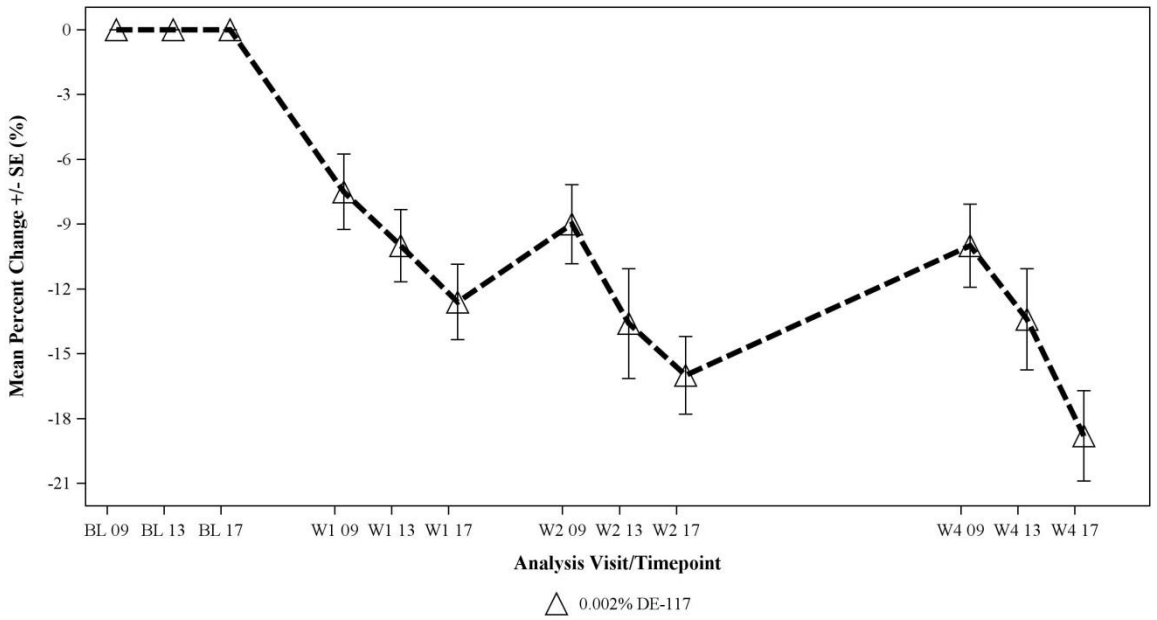
来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	DE-117 0.002% (N=26)
	17 時	n	25
		平均値（標準偏差）	-12.65 (8.74)
		中央値	-13.33
		最小値,最大値	-25.0, 9.5
		平均値（標準誤差）	-12.65 (1.75)
		95%信頼区間	-16.26, -9.04
		P 値 [2]	<0.0001
Week 2	9 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-9.03 (8.95)
		中央値	-9.09
		最小値,最大値	-23.3, 9.1
		平均値（標準誤差）	-9.03 (1.83)
		95%信頼区間	-12.81, -5.25
		P 値 [2]	<0.0001
	13 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-13.56 (12.44)
		中央値	-12.20
		最小値,最大値	-35.7, 10.4
		平均値（標準誤差）	-13.56 (2.54)
		95%信頼区間	-18.81, -8.31
		P 値 [2]	<0.0001
	17 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-16.00 (8.80)
		中央値	-15.62
		最小値,最大値	-34.7, 4.0
		平均値（標準誤差）	-16.00 (1.80)
		95%信頼区間	-19.72, -12.29
		P 値 [2]	<0.0001
Week 4/Observed case only	9 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-10.00 (9.47)
		中央値	-11.47
		最小値,最大値	-23.5, 9.1
		平均値（標準誤差）	-10.00 (1.93)
		95%信頼区間	-14.00, -6.00
		P 値 [2]	<0.0001
	13 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-13.43 (11.48)
		中央値	-14.59
		最小値,最大値	-31.6, 16.7
		平均値（標準誤差）	-13.43 (2.34)
		95%信頼区間	-18.28, -8.58
		P 値 [2]	<0.0001

表 2.7.6.4-9. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率及び解析結果 (FAS) （続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	DE-117 0.002% (N=26)
	17 時	n	24
		平均値（標準偏差）	-18.75 (10.30)
		中央値	-19.56
		最小値,最大値	-36.4, 4.0
		平均値（標準誤差）	-18.75 (2.10)
		95%信頼区間	-23.10, -14.40
		P 値 [2]	<0.0001
Week 4/LOCF [1]	9 時	n	26
		平均値（標準偏差）	-9.74 (9.25)
		中央値	-10.95
		最小値,最大値	-23.5, 9.1
		平均値（標準誤差）	-9.74 (1.81)
		95%信頼区間	-13.48, -6.01
		P 値 [2]	<0.0001
	13 時	n	26
		平均値（標準偏差）	-12.72 (11.32)
		中央値	-12.96
		最小値,最大値	-31.6, 16.7
		平均値（標準誤差）	-12.72 (2.22)
		95%信頼区間	-17.29, -8.15
		P 値 [2]	<0.0001
	17 時	n	26
		平均値（標準偏差）	-17.03 (11.72)
		中央値	-18.18
		最小値,最大値	-36.4, 9.5
		平均値（標準誤差）	-17.03 (2.30)
		95%信頼区間	-21.77, -12.30
		P 値 [2]	<0.0001

[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
[2] ベースラインとの比較（対応のある t 検定）
添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.2.6.1 より引用

Confidential



SE：標準誤差
各時点についてベースラインの対応する時点からの変化率で示した
添付資料 5.3.5.2-2　Figure 14.5.2.4 より引用

図 2.7.6.4-4. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率の推移 (FAS)

iv) Week 4 (Day 29) におけるレスポンダー〔ベースライン (Day 1) からの日中眼圧下降率：≧10%、≧20%、≧30%〕の症例割合

Week 4 におけるベースラインからの日中眼圧下降率：≧10%、≧20%、≧30%の症例割合を表 2.7.6.4-10 に示した。

Week 4 におけるベースラインからの日中眼圧下降率：≧10%、≧20%、≧30%の症例割合はそれぞれ 61.5%（16/26 例）、23.1%（6/26 例）及び 3.8%（1/26 例）であった。

また、Week 4 における Week -8 からの日中眼圧下降率：≧10%、≧15%、≧20%、≧30%の症例割合を表 2.7.6.4-11 に示した。Week 4 における Week -8 からの日中眼圧下降率:≧10%、≧15%、≧20%、≧30%の症例割合はそれぞれ 80.8%（21/26 例）、69.2%（18/26 例）、46.2%（12/26 例）及び 15.4%（4/26 例）であった。

Confidential

表 2.7.6.4-10. Week 4 におけるベースラインからの日中眼圧下降率：≧10%、≧20%、≧30%の症例割合 (FAS)

レスポンダー率	DE-117 0.002% (N=26)
10%レスポンダー率	16 (61.5%)
20%レスポンダー率	6 (23.1%)
30%レスポンダー率	1 (3.8%)

被験者のベースラインからの眼圧下降率が xx%以上のとき xx%レスポンダーと定義した
添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.2.7.1 より引用

表 2.7.6.4-11. Week 4 における Week -8 からの日中眼圧下降率:≧10%、≧15%、≧20%、≧30%の症例割合 (FAS)

レスポンダー率	DE-117 0.002% (N=26)
10%レスポンダー率	21 (80.8%)
15%レスポンダー率	18 (69.2%)
20%レスポンダー率	12 (46.2%)
30%レスポンダー率	4 (15.4%)

被験者のベースラインからの眼圧下降率が xx%以上のとき xx%レスポンダーと定義した
添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.2.7.3 より引用

v)　Week 4 (Day 29) における平均日中眼圧が 18 mmHg 未満の症例割合

Week 4 における平均日中眼圧が 18 mmHg 未満の症例割合を表 2.7.6.4-12 に示した。Week 4 における平均日中眼圧が 18 mmHg 未満の症例割合は 30.8%（8/26 例）であった。

表 2.7.6.4-12. Week 4 における平均日中眼圧が 18 mmHg 未満の症例割合 (FAS)

	DE-117 0.002% (N=26)
平均日中眼圧が 18 mmHg 未満の症例割合	8 (30.8%)

添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.2.8.1 より引用

Confidential

（5） 安全性

1） 有害事象

有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.6.4-13 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.4-14 及び表 2.7.6.4-15 に示した。

治療期に発現した有害事象は、19.2%（5/26 例）に認められた。そのうち、副作用（治験薬との因果関係ありと判断された有害事象）は 7.7%（2/26 例）に認められた。

2 例以上に認められた有害事象は、前房内細胞 7.7%（2/26 例）、結膜充血 7.7%（2/26 例）及び尿中ブドウ糖陽性 7.7%（2/26 例）であり、重症度はいずれも軽度であった。

治療期に重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重要なリスクと規定した虹彩炎は認められなかった。

表 2.7.6.4-13. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（安全性解析対象集団）

	DE-117 0.002% (N=26)
有害事象	5 (19.2%)
重篤な有害事象	0
副作用	2 (7.7%)
重篤な副作用	0
重要なリスク（虹彩炎）	0
有害事象による中止	0
眼の有害事象	3 (11.5%)
重篤な有害事象	0
副作用	2 (7.7%)
重篤な副作用	0
重要なリスク（虹彩炎）	0
有害事象による中止	0
眼以外の有害事象	3 (11.5%)
重篤な有害事象	0
副作用	0
重篤な副作用	0
重要なリスク（虹彩炎）	0
有害事象による中止	0

添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.3.1.1.1 より引用

Confidential

表 2.7.6.4-14. 有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	DE-117 0.002% (N=26)
眼障害	3 (11.5%)
前房内細胞	2 (7.7%)
結膜充血	2 (7.7%)
眼瞼紅斑	1 (3.8%)
網膜出血	1 (3.8%)
感染症および寄生虫症	2 (7.7%)
気管支炎	1 (3.8%)
インフルエンザ	1 (3.8%)
ウイルス性上気道感染	1 (3.8%)
臨床検査	2 (7.7%)
尿中ブドウ糖陽性	2 (7.7%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 20.0.
添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.3.1.2.1 より引用

表 2.7.6.4-15. 副作用の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	DE-117 0.002% (N=26)
眼障害	2 (7.7%)
前房内細胞	2 (7.7%)
結膜充血	2 (7.7%)
眼瞼紅斑	1 (3.8%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 20.0.
添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.3.1.4.1 より引用

2） 臨床検査値

臨床検査値の変動のうち、有害事象と判断された変動は尿中ブドウ糖陽性 2 例であった。いずれも軽度であり治験終了後の追跡調査により回復が確認された。またいずれの事象も治験薬との因果関係なしと判断された。

3） 眼科的検査（中心角膜厚、細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査）

中心角膜厚について、ベースラインからの中心角膜厚の変化量を表 2.7.6.4-16 に、中心角膜厚がベースラインから 50 μm を超える増加を示した症例の割合を表 2.7.6.4-17 に示した。Week 1、Week 2 及び Week 4 におけるベースラインからの中心角膜厚の変化量（平均値±標準偏差）は評価眼/非評価眼でそれぞれ、10.8±16.1 / 11.6±17.9 μm、10.3±15.3 / 7.0±15.4 μm 及び 11.1±13.5 / 14.0±15.7 μm であった。

Confidential

細隙灯顕微鏡検査について、ベースラインと比較して 2 段階以上の悪化が認められた項目は、角膜フルオレセイン染色 1 例及び結膜充血 1 例であった。

視力検査について、評価眼又は非評価眼が LogMAR 視力で 0.2 以上悪化した症例は 2 例に認められた。

その他、眼科的検査において特筆すべき変動は認められなかった。

表 2.7.6.4-16. ベースラインからの中心角膜厚変化量
（安全性解析対象集団、評価眼・非評価眼）

		DE-117 0.002% (N=26)	
来院日	変化量 (um)	評価眼	非評価眼
Week 1	n	25	25
	平均値（標準偏差）	10.8 (16.1)	11.6 (17.9)
	中央値	10.0	9.0
	最小値,最大値	-6, 72	-9, 81
Week 2	n	26	26
	平均値（標準偏差）	10.3 (15.3)	7.0 (15.4)
	中央値	7.5	5.5
	最小値,最大値	-9, 56	-17, 61
Week 4	n	24	24
	平均値（標準偏差）	11.1 (13.5)	14.0 (15.7)
	中央値	10.0	14.5
	最小値,最大値	-8, 48	-15, 59

添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.3.4.2 より引用

表 2.7.6.4-17. 中心角膜厚がベースラインから 50 µm を超える増加を示した症例の割合
（安全性解析対象集団、評価眼・非評価眼）

		DE-117 0.002% (N=26)	
来院日	中心角膜厚	評価眼	非評価眼
Week 1	n	25	25
	50 µm 超増加した症例	1 (4.0%)	1 (4.0%)
Week 2	n	26	26
	50 µm 超増加した症例	1 (3.8%)	1 (3.8%)
Week 4	n	24	24
	50 µm 超増加した症例	0	1 (4.2%)

添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.3.4.3.1 より引用

Confidential

2.7.6.4.3 結論

0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における、0.005% ラタノプロスト点眼液から 0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）への切替え時に、切替え前と比較して DE-117 点眼液が有意な眼圧下降作用を示すこと及び切替え後に安全性上の懸念がないことが示された。

2.7.6.5 第Ⅰ/Ⅱ相試験（33-001）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-2

治験の表題：A Phase I/II, Randomized, Observer-Masked, Placebo-and-Active Controlled, Parallel-Group, Multi-center Study Assessing the Safety and Efficacy of DE-117 Ophthalmic Solution in Subjects with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	
治験責任医師：[redacted] 他計 10 名	
治験実施施設：[redacted] 他計 10 医療機関	
公表文献：なし	
治験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：第Ⅰ/Ⅱ相

2.7.6.5.1 治験方法の概略

（1） 目的

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象として DE-117 点眼液単剤及びタフルプロスト点眼液を併用した際の安全性及び有効性を検討する。

ステージ 1：DE-117 点眼液（0.003%、0.01%及び 0.03%）において a)単剤治療、b)0.0015% タフルプロスト点眼液併用治療、c)タフルプロスト点眼液単剤治療との比較、d)プラセボ点眼液との比較を行い、安全性及び有効性を検討する。

ステージ 2：ステージ 1 で確認できた至適濃度における単剤治療及びタフルプロスト点眼液併用治療において、タフルプロスト点眼液単剤治療との比較を行い、安全性及び有効性を検討する。

（2） 治験方法

ステージ 1：原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 3～28 日間以上の Wait/Washout 期間の後、無作為に 8 群〔DE-117 点眼液単剤療法群（0.003%群、0.01%群及び 0.03%群）、DE-117 点眼液（0.003%、0.01%又は 0.03%）＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群、0.0015% タフルプロスト点眼液群並びにプラセボ点眼液群〕に割付け、評価者盲検下で 1 回 1 滴、1 日 1 回、28 日間両眼点眼し DE-117 点眼液単剤療法時及び 0.0015% タフルプロスト点眼液との併用療法時の安全性及び有効性を検討した。

ステージ 2：ステージ 1 で確認できた至適濃度における DE-117 点眼液単剤療法群及びタフルプロスト点眼液併用療法群において、タフルプロスト点眼液単剤療法群との比較を行い、安全性及び有効性を検討することとした。

Confidential

（3） 被験者数

ステージ 1 目標症例数：120 例（各群 15 例）

ステージ 2 目標症例数：75 例（各群 25 例）

（4） 診断及び主な組入れ基準

1） 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

2） 主な選択基準

Visit 1

1. 年齢：18 歳以上
2. 両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症
3. 両眼の最高矯正視力がそれぞれ+0.60 logMAR 以上
4. 両眼の隅角が Shaffer の分類で 2 以上
5. 両眼の中心角膜厚が 500 μm 以上 600 μm 以下

Visit 2

6. Visit 2 の朝 8 時の眼圧測定において少なくともいずれか一方の眼圧が 26 mmHg 以上 35 mmHg 以下、かつその眼の眼圧がすべての測定時点において 22 mmHg 以上 35 mmHg 以下

3） 主な除外基準

1. 従来の薬物療法への抵抗性が知られている偽落屑・色素等を伴う原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断されている
2. Visit 2 のいずれかの測定時点において、いずれかの眼の眼圧が 36 mmHg 以上
3. Wait/Washout 期間中に進行の恐れのある高度の緑内障（例えば C/D 比が 0.80 を超える、高度の視野障害を有する等）
4. 高度の視野障害を有する又は 12 ヵ月以内に視野障害が進行した
5. 緑内障に対する観血的手術（レーザー治療を含む）の既往を有する
6. Visit 1 開始前 90 日以内及び Visit 2 までに前眼部又は内眼の手術（緑内障以外）の既往を有する

Confidential

7. 圧平眼圧計による正確な眼圧測定を妨げる可能性のある何らかの角膜の異常又はその他の疾患を有する
8. 活動性の外眼部疾患、眼あるいは眼瞼の炎症、感染症を有する（軽度の慢性眼瞼炎は可）
9. 再発性、特発性又は続発性角膜びらん症候群の既往を有する
10. 虹彩炎、ぶどう膜炎の既往あるいは角膜炎症性疾患又はウイルス感染を有する
11. 網膜剥離、増殖性の糖尿病網膜症の既往あるいは治験期間中に進行の恐れのある網膜疾患を有する
12. Visit 2 開始 1 週間前より治験期間中を通じて、コンタクトレンズの装用を必要とする
13. コントロール不良の慢性疾患（例えば、循環器疾患、高血圧、糖尿病）又は治験に影響を及ぼす重度の疾患を有する
14. Visit 1 の前 6 ヵ月以内に循環器又は呼吸器の外科手術を受けた
15. 妊婦、授乳中、妊娠を計画している女性
16. アルコール又は薬物の乱用

（5） 投与方法

1） 治験薬剤

0.003% DE-117 点眼液（製造番号：136571）

0.01% DE-117 点眼液（製造番号：137282）

0.03% DE-117 点眼液（製造番号：137283）

0.0015% タフルプロスト点眼液（製造番号：10024-A）

プラセボ点眼液（DE-117 点眼液基剤）（製造番号：137218）

プラセボ点眼液（0.0015% タフルプロスト点眼液基剤）（製造番号：137551）

2） 用法・用量

単剤療法群

・ プラセボ点眼液（0.0015% タフルプロスト点眼液基剤）：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼
　＋0.003% DE-117 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼

・ プラセボ点眼液（0.0015% タフルプロスト点眼液基剤）：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼
　＋0.01% DE-117 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼

Confidential

・ プラセボ点眼液（0.0015% タフルプロスト点眼液基剤）：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼
＋0.03% DE-117 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼

併用療法群

・ 0.0015% タフルプロスト点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼
＋0.003% DE-117 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼

・ 0.0015% タフルプロスト点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼
＋0.01% DE-117 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼

・ 0.0015% タフルプロスト点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼
＋0.03% DE-117 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼

アクティブコントロール群

・ 0.0015% タフルプロスト点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼
＋プラセボ点眼液（DE-117 点眼液基剤）：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼

プラセボ群

・ プラセボ点眼液（0.0015% タフルプロスト点眼液基剤）：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼
＋プラセボ点眼液（DE-117 点眼液基剤）：1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼

3） 投与期間

4 週間

4） 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.5-1 に示した。

Confidential

表 2.7.6.5-1. 検査・観察スケジュール

	スクリーニング期			治療期		
	Visit 1 (Screening)	Wait/Washout 期間 (≥3-28 days)	Visit 2 (Baseline, Day 1)	Visit 3 (Day 8±1)	Visit 4 (Day 15±2)	Visit 5 (Day 29±2)/ 中止時
文書同意	X					
被験者背景	X					
併用薬の確認	X		X	X	X	X
点眼遵守状況				X	X	X
有害事象			X	X	X	X
妊娠検査[1]	X		X			X
使用感				X	X	X
眼の自覚症状	X		X	X	X	X
血圧・脈拍数	X		X	X	X	X
瞳孔径	X		X	X	X	X
角膜内皮検査[2]	X					X
視力検査	X		X	X	X	X
細隙灯顕微鏡検査/眼圧測定[3]	X		T_0 (08:00±30 分) T_0+2 時間 (±5 分) T_0+4 時間 (±5 分) T_0+8 時間 (±5 分)	T_0 (08:00±30 分) T_0+2 時間 (±5 分) T_0+4 時間 (±5 分) T_0+8 時間 (±5 分)	T_0 (08:00±30 分) T_0+2 時間 (±5 分) T_0+4 時間 (±5 分) T_0+8 時間 (±5 分)	T_0 (08:00±30 分) T_0+2 時間 (±5 分) T_0+4 時間 (±5 分) T_0+8 時間 (±5 分)
中心角膜厚測定	X		X	X[4]	X[4]	X[4]
隅角検査	X					
視野検査	X[5]					
眼底検査	X					X
血液検査	X					X
尿検査	X					X
治験薬交付			X		X	
治験薬回収					X	X

1. すべての妊娠可能な女性に実施する
2. 指定された施設におけるすべての被験者に実施する
3. 細隙灯顕微鏡検査は各眼圧測定前に実施する
4. Visit 2 と比較して、75 μm を超える角膜厚の増加が認められた場合に実施する
5. 3 ヵ月以内に実施していない場合に実施する

Confidential

5） 併用薬及び併用療法

i) 併用禁止薬及び併用禁止療法

以下の薬剤（一般用医薬品を含む）の使用及び非薬物療法は禁止した。

- Visit 1 以降のすべての眼局所投与製剤の使用
- すべての眼圧下降剤の使用及び Visit 2 までに以下の Wait/Washout 期間を終了していること
  - β 遮断薬 ‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 4 週間
  - プロスタグランジン関連薬‥‥‥‥ 4 週間
  - α 作動薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 2 週間
  - 炭酸脱水酵素阻害薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 5 日間
  - 縮瞳剤‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 5 日間
- 治験薬を除くすべての眼科用剤及び眼圧又は本治験の評価に影響を及ぼす可能性のある長期投与される治療薬の使用
- Visit 2 の 1 週間前より治験期間を通じてのコンタクトレンズ装用
- 眼に対するレーザー治療及び観血的手術
- Visit 1 の前 30 日以内及び治験期間中の、医師主導治験を含む他の臨床試験への参加

ii) 併用可能薬及び併用可能療法

本治験の評価に影響せず、被験者にとって必要な治療は、治験責任医師の判断で実施可能とした。但し、可能な限り、薬物療法の内容の変更は行わないこととした。

（6） 評価基準

1） 有効性

i) 主要評価項目

Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量

ii) 副次評価項目

- Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量
- Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量

・ Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率

・ Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率

2） 安全性

・ 有害事象

・ 眼の自覚症状

・ 瞳孔径

・ 角膜内皮検査

・ 矯正視力

・ 細隙灯顕微鏡検査

・ 中心角膜厚

・ 眼底検査

・ 血圧・脈拍数

・ 臨床検査値

（7） 統計手法

1） 解析対象集団

i) 有効性解析対象集団

FAS を有効性の検討に採用した。

FAS：治験薬を少なくとも 1 回点眼し、有効性評価眼についてベースライン (Day 1) 及びその後に少なくとも 1 回の検査日の眼圧測定値が利用できる被験者

ii) 安全性解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回点眼し、安全性に関する何らかの情報が得られている被験者の集団とした。

Confidential

2） 有効性の解析

有効性の解析は有効性評価眼を対象に行った。有効性評価眼は Day 1 の日中眼圧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眼とした。

i) 主要評価項目

Week 4 における各眼圧測定時点の眼圧変化量について記述統計量を示した。

ii) 副次評価項目

各規定来院日における各眼圧測定時点の眼圧変化量及び変化率並びに日中眼圧変化量及び変化率について記述統計量を示した。

3） 安全性の解析

i) 有害事象

治験期間中に発現した有害事象及び副作用について、投与群別に各事象の発現例数と発現率を集計した。なお、症例報告書に記載された全ての有害事象は、MedDRA (Ver.14.1) の適切な下層語 (LLT) に読み替え、基本語 (PT) と器官別大分類 (SOC) で表示した。

ii) 眼科的検査（眼の自覚症状、瞳孔径、角膜内皮検査、矯正視力、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚、眼底検査）、血圧・脈拍数、臨床検査値

データの特性に応じ、各 Visit について投与群別に測定値とベースラインからの変化について記述統計量で示した。

Confidential

2.7.6.5.2 結果の要約

（1） 症例の内訳

ステージ 1 において 8 群で計 74 例が無作為に割付けられた。最初の症例は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に無作為に割付けられ、最終の症例の観察は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。ステージ 1 開始後に社内メディカルモニターが、安全性評価の基準に基づき 0.03% DE-117 点眼液群及び DE-117 点眼液（0.003%、0.01%又は 0.03%）＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群の計 4 群において、安全性の懸念があると判断し、これらに該当する 14 例を含む 4 群の治験継続を中止した（以下、治験中止群）。安全性に問題はないと判断された 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液群、0.0015% タフルプロスト点眼液群並びにプラセボ点眼液群の計 4 群 60 例は予定通りに試験を継続し、治験を完了した（以下、治験完了群）。これらの症例の内訳を表 2.7.6.5-2 及び表 2.7.6.5-3 に示した。

ステージ 2 は実施せず、ステージ 1 終了後に治験を終了した。

表 2.7.6.5-2. 症例の内訳（治験完了群）

	プラセボ (N=14)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=16)	DE-117 0.01% (N=14)	DE-117 合計 (N=30)	合計 (N=60)
Intention- to-Treat Population (ITT)	14 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)	14 (100.0%)	30 (100.0%)	60 (100.0%)
安全性解析対象集団	14 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)	14 (100.0%)	30 (100.0%)	60 (100.0%)
最大の解析対象集団 (FAS)	13 (92.9%)	16 (100.0%)	15 (93.8%)	14 (100.0%)	29 (96.7%)	58 (96.7%)
治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS)	13 (92.9%)	16 (100.0%)	14 (87.5%)	14 (100.0%)	28 (93.3%)	57 (95.0%)
治験完了例	13 (92.9%)	16 (100.0%)	14 (87.5%)	14 (100.0%)	28 (93.3%)	57 (95.0%)
治験中止例	1 (7.1%)	0	2 (12.5%)	0	2 (6.7%)	3 (5.0%)
治験中止理由						
有害事象	1 (7.1%)	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)	2 (3.3%)
その他	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)	1 (1.7%)

添付資料 5.3.5.1-2 Table 9 より引用

表 2.7.6.5-3. 症例の内訳（治験中止群）

	DE-117 0.03% (N=3)	DE-117 0.003% +タフルプロスト (N=4)	DE-117 0.01% +タフルプロスト (N=3)	DE-117 0.03% +タフルプロスト (N=4)	合計 (N=14)
Intention-to-Treat Population (ITT)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	14 (100.0%)
安全性解析対象集団	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	14 (100.0%)
最大の解析対象集団 (FAS)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	2 (50.0%)	11 (78.6%)
治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	2 (50.0%)	11 (78.6%)
治験完了例	0	0	0	0	0
治験中止例	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	14 (100.0%)
治験中止理由					
有害事象	0	1 (25.0%)	0	2 (50.0%)	3 (21.4%)
その他	3 (100.0%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	2 (50.0%)	11 (78.6%)

添付資料 5.3.5.1-2 Table 8 より引用

Confidential

(2) 解析対象集団

有効性解析は FAS を対象として実施した。

安全性解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。

有効性解析対象集団（FAS、PPS）及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.5-2 及び表 2.7.6.5-3 に示した。なお、表 2.7.6.5-4 に示す症例を有効性解析より除外した。安全性解析より除外した症例はなかった。

表 2.7.6.5-4. 有効性解析より除外した症例

被験者識別コード	治験薬	年齢/性別	除外する解析対象	逸脱内容
33001-092-1265	0.003% DE-117 点眼液	6[redacted]/女	PPS	選択除外基準違反（緑内障手術歴あり）
33001-095-1005	0.003% DE-117 点眼液及び 0.0015% タフルプロスト点眼液	7[redacted]/女	FAS	ベースライン後に利用可能な眼圧データなし
			PPS	ベースライン後に利用可能な眼圧データなし
33001-095-1001	0.03% DE-117 点眼液及び 0.0015% タフルプロスト点眼液	7[redacted]/男	FAS	ベースライン後に利用可能な眼圧データなし
			PPS	ベースライン後に利用可能な眼圧データなし
33001-095-1013	0.03% DE-117 点眼液及び 0.0015% タフルプロスト点眼液	7[redacted]/女	FAS	ベースライン後に利用可能な眼圧データなし
			PPS	ベースライン後に利用可能な眼圧データなし
33001-128-1098	0.003% DE-117 点眼液	6[redacted]/男	FAS	ベースライン後に利用可能な眼圧データなし
			PPS	ベースライン後に利用可能な眼圧データなし
33001-185-1296	プラセボ点眼液	6[redacted]/男	FAS	ベースライン後に利用可能な眼圧データなし
			PPS	ベースライン後に利用可能な眼圧データなし

添付資料 5.3.5.1-2 Table 11 より引用

Confidential

（3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-5 及び表 2.7.6.5-6 に示した。いずれの背景因子に関しても、特筆すべき群間の不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.5-5. 人口統計学的及び他の基準値の特性 （治験完了群、ITT）

	プラセボ (N=14)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=16)	DE-117 0.01% (N=14)	DE-117 合計 (N=30)	合計 (N=60)
割付け時の年齢（歳）						
n	14	16	16	14	30	60
平均値（標準偏差）	58.66 (11.74)	65.38 (5.68)	68.64 (6.96)	65.71 (6.07)	67.28 (6.62)	64.76 (8.50)
中央値	60.15	65.95	67.95	65.15	65.65	65.30
最小値,最大値	38.6, 73.9	56.7, 74.3	58.7, 81.7	54.2, 77.4	54.2, 81.7	38.6, 81.7
年齢群（歳）						
<65	8 (57.1%)	7 (43.8%)	7 (43.8%)	6 (42.9%)	13 (43.3%)	28 (46.7%)
>=65	6 (42.9%)	9 (56.3%)	9 (56.3%)	8 (57.1%)	17 (56.7%)	32 (53.3%)
性別						
女	8 (57.1%)	9 (56.3%)	12 (75.0%)	9 (64.3%)	21 (70.0%)	38 (63.3%)
男	6 (42.9%)	7 (43.8%)	4 (25.0%)	5 (35.7%)	9 (30.0%)	22 (36.7%)
人種						
白人	7 (50.0%)	12 (75.0%)	12 (75.0%)	9 (64.3%)	21 (70.0%)	40 (66.7%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (42.9%)	4 (25.0%)	3 (18.8%)	5 (35.7%)	8 (26.7%)	18 (30.0%)
アジア人	1 (7.1%)	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)	2 (3.3%)
民族						
非ヒスパニック/非ラテン	12 (85.7%)	14 (87.5%)	12 (75.0%)	13 (92.9%)	25 (83.3%)	51 (85.0%)
ヒスパニック/ラテン	2 (14.3%)	2 (12.5%)	4 (25.0%)	1 (7.1%)	5 (16.7%)	9 (15.0%)

添付資料 5.3.5.1-2 Table 13 より引用

表 2.7.6.5-6. 人口統計学的及び他の基準値の特性 （治験中止群、ITT）

	DE-117 0.03% (N=3)	DE-117 0.003% +タフルプロスト (N=4)	DE-117 0.01% +タフルプロスト (N=3)	DE-117 0.03% +タフルプロスト (N=4)	合計 (N=14)
割付け時の年齢（歳）					
n	3	4	3	4	14
平均値（標準偏差）	62.07 (7.71)	76.60 (7.26)	71.73 (5.03)	78.92 (7.67)	73.11 (9.03)
中央値	62.60	77.15	70.00	78.30	72.40
最小値,最大値	54.1, 69.5	67.6, 84.5	67.8, 77.4	70.3, 88.8	54.1, 88.8
年齢群（歳）					
<65	2 (66.7%)	0	0	0	2 (14.3%)
>=65	1 (33.3%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (85.7%)
性別					
女	3 (100.0%)	3 (75.0%)	1 (33.3%)	3 (75.0%)	10 (71.4%)
男	0	1 (25.0%)	2 (66.7%)	1 (25.0%)	4 (28.6%)
人種					
白人	3 (100.0%)	3 (75.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	13 (92.9%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	0
アジア人	0	1 (25.0%)	0	0	1 (7.1%)
民族					
非ヒスパニック/非ラテン	2 (66.7%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (75.0%)	12 (85.7%)
ヒスパニック/ラテン	1 (33.3%)	0	0	1 (25.0%)	2 (14.3%)

添付資料 5.3.5.1-2 Table 12 より引用

（4） 有効性

有効性の結果については治験完了群である 4 群 58 例の結果のみを示す。

1） 主要評価項目

Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量

Week 4 の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量を表 2.7.6.5-7 に示した。

Week 4 において、最大の平均眼圧変化量（平均値±標準偏差）を示したのは 0.003% DE-117 点眼液群の 8 時の眼圧測定 (-11.54±3.79 mmHg) であり、0.0015% タフルプロスト点眼液群との差異は 1.35 mmHg であった。また各眼圧測定時点において最大の平均眼圧変化量を示したのは、8 時及び 16 時においては 0.003% DE-117 点眼液群、10 時及び 12 時においては 0.0015% タフルプロスト点眼液群であった。

表 2.7.6.5-7. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量（Week 4、治験完了群）

測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=13)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 0.01% (N=14)
8 時	n	13	16	14	14
	平均値（標準偏差）	-4.31 (4.66)	-10.19 (4.27)	-11.54 (3.79)	-9.29 (4.12)
	中央値	-3.00	-11.25	-11.25	-9.25
	最小値,最大値	-13.0, 1.0	-17.0, 0.0	-18.5, -4.5	-15.5, -2.5
10 時	n	13	16	14	14
	平均値（標準偏差）	-3.12 (4.15)	-8.13 (3.14)	-7.89 (3.05)	-7.93 (3.83)
	中央値	-1.50	-8.25	-7.50	-7.25
	最小値,最大値	-10.0, 2.0	-15.0, -3.5	-14.0, -2.0	-14.0, -1.0
12 時	n	13	16	14	14
	平均値（標準偏差）	-3.31 (3.96)	-8.75 (3.90)	-7.89 (2.53)	-5.75 (4.08)
	中央値	-2.50	-9.00	-8.25	-6.00
	最小値,最大値	-10.0, 3.5	-16.5, -0.5	-11.5, -3.0	-12.5, 3.0
16 時	n	13	16	14	14
	平均値（標準偏差）	-3.04 (3.80)	-7.38 (3.10)	-7.57 (1.93)	-5.32 (3.52)
	中央値	-2.00	-7.50	-7.75	-5.75
	最小値,最大値	-10.0, 1.5	-13.5, -3.0	-11.5, -4.5	-11.5, 1.0

添付資料 5.3.5.1-2　Table 26 より引用

2） 副次評価項目

i) Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量

Week 1 及び Week 2 の各眼圧測定時点における平均眼圧変化量を表 2.7.6.5-8 及び表 2.7.6.5-9 に示した。

Week 1 において最大の平均眼圧変化量（平均値±標準偏差）を示したのは 0.003% DE-117 点眼液群の 8 時の眼圧測定 (-10.83±5.02 mmHg) であった。Week 2 において最大の平均眼圧変化量（平

均値±標準偏差）を示したのは 0.003% DE-117 点眼液群の 8 時の眼圧測定 (-10.90±2.95 mmHg) であった。

表 2.7.6.5-8. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量（Week 1、治験完了群）

測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=13)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 0.01% (N=14)
8 時	n	13	16	15	14
	平均値（標準偏差）	-4.69 (3.67)	-10.50 (3.64)	-10.83 (5.02)	-9.82 (4.56)
	中央値	-4.50	-10.25	-11.00	-10.00
	最小値,最大値	-11.5, 0.5	-16.0, -3.0	-19.0, -2.0	-17.5, -3.0
10 時	n	13	16	15	14
	平均値（標準偏差）	-2.31 (2.70)	-8.00 (3.27)	-7.93 (3.70)	-8.54 (4.21)
	中央値	-2.50	-8.00	-8.00	-9.00
	最小値,最大値	-9.0, 2.0	-12.5, -2.5	-14.0, -1.0	-14.0, -2.0
12 時	n	13	16	15	14
	平均値（標準偏差）	-1.77 (2.48)	-8.06 (3.11)	-7.37 (2.76)	-8.75 (3.33)
	中央値	-1.50	-7.50	-6.50	-7.50
	最小値,最大値	-6.5, 2.5	-16.5, -3.5	-12.5, -3.5	-14.5, -4.5
16 時	n	13	16	15	14
	平均値（標準偏差）	-3.42 (2.35)	-6.78 (2.97)	-8.33 (3.97)	-7.43 (3.44)
	中央値	-3.00	-7.25	-9.00	-7.75
	最小値,最大値	-7.5, 0.0	-12.5, -1.5	-16.5, 0.0	-12.0, -0.5

添付資料 5.3.5.1-2　Table 26 より引用

表 2.7.6.5-9. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量（Week 2、治験完了群）

測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=13)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 0.01% (N=14)
8 時	n	13	16	15	14
	平均値（標準偏差）	-5.54 (4.25)	-10.34 (4.12)	-10.90 (2.95)	-10.46 (4.19)
	中央値	-5.50	-10.25	-10.50	-10.50
	最小値,最大値	-14.0, 0.5	-19.0, -5.0	-17.0, -6.0	-17.0, -1.0
10 時	n	13	16	14	14
	平均値（標準偏差）	-2.27 (4.19)	-7.91 (1.78)	-7.75 (2.94)	-7.46 (3.55)
	中央値	-3.00	-8.00	-7.75	-7.50
	最小値,最大値	-9.0, 5.5	-10.5, -4.5	-13.5, -2.5	-13.5, 0.0
12 時	n	13	16	14	14
	平均値（標準偏差）	-2.73 (3.79)	-7.75 (3.38)	-6.50 (3.08)	-6.93 (3.38)
	中央値	-2.50	-7.50	-7.25	-6.00
	最小値,最大値	-10.0, 3.5	-14.5, -3.5	-11.0, -1.5	-13.5, -2.5
16 時	n	13	16	14	14
	平均値（標準偏差）	-3.23 (3.59)	-6.88 (3.45)	-7.61 (4.11)	-6.89 (3.14)
	中央値	-3.00	-6.50	-6.25	-6.50
	最小値,最大値	-10.5, 1.5	-15.5, -2.0	-15.0, -1.0	-12.5, -2.5

添付資料 5.3.5.1-2　Table 26 より引用

ii) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量

Week 1、Week 2 及び Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量を表 2.7.6.5-10 に示した。

Week 1 における 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は同程度であり、それぞれ-8.62±3.03 及び-8.63±3.46 mmHg であった。また、DE-117 点眼液群の平均日中眼圧変化量は 0.0015% タフルプロスト点眼液群に比べ約 0.30 mmHg 大きかった。

Week 2 において最大の平均日中眼圧変化量を示したのは 0.0015% タフルプロスト点眼液群であり、0.003% DE-117 点眼液群を 0.02 mmHg 上回った。

Week 4 において最大の平均日中眼圧変化量を示したのは 0.003% DE-117 点眼液群であり、0.0015% タフルプロスト点眼液群を 0.11 mmHg 上回った。

表 2.7.6.5-10. ベースラインからの日中眼圧変化量（治験完了群）

来院日	眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=13)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 0.01% (N=14)
Week 1	n	13	16	15	14
	平均値（標準偏差）	-3.05 (2.24)	-8.33 (2.77)	-8.62 (3.03)	-8.63 (3.46)
	中央値	-3.00	-8.25	-8.87	-8.75
	最小値,最大値	-6.8, 1.1	-14.4, -2.6	-15.1, -2.6	-14.5, -4.0
Week 2	n	13	16	14	14
	平均値（標準偏差）	-3.44 (3.50)	-8.22 (2.51)	-8.20 (2.81)	-7.94 (3.06)
	中央値	-3.25	-8.00	-8.38	-8.50
	最小値,最大値	-10.1, 0.9	-12.6, -4.6	-13.0, -2.8	-14.0, -3.8
Week 4	n	13	16	14	14
	平均値（標準偏差）	-3.44 (3.71)	-8.61 (3.01)	-8.72 (2.24)	-7.07 (3.35)
	中央値	-2.87	-8.31	-8.63	-6.82
	最小値,最大値	-10.5, 1.6	-14.4, -2.1	-13.4, -3.9	-13.4, -1.9

添付資料 5.3.5.1-2　Table 14.2.2.2 より引用

iii) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率

Week 1、Week 2 及び Week 4 の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率を表 2.7.6.5-11 に示した。

Week 1 において DE-117 点眼液群と 0.0015% タフルプロスト点眼液群との平均眼圧変化率の差異が最大となったのは 16 時であり、同時刻の 0.003% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化率は 0.0015% タフルプロスト点眼液群に比べ 6.18%大きかった。

Week 2 において最大の平均眼圧変化率を示したのは、0.01% DE-117 点眼液群の 8 時の眼圧測定であった。8 時及び 16 時の眼圧測定において 0.003% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化率は 0.0015% タフルプロスト点眼液群に比べそれぞれ、0.22 及び 2.81%大きかった。一方、10 時及び

12 時の眼圧測定においては、0.0015% タフルプロスト点眼液群の平均眼圧変化率は 0.003% DE-117 点眼液群に比べそれぞれ 1.01 及び 3.31%大きかった。

Week 4 において最大の平均眼圧変化率（平均値±標準偏差）を示したのは、0.003% DE-117 点眼液群の 8 時の眼圧測定 (-38.96±12.28%) であり、0.0015% タフルプロスト点眼液群との差異は 2.93%であった。各眼圧測定時点で最大の平均眼圧変化率を示したのは、8 時及び 16 時で 0.003% DE-117 点眼液群、10 時及び 12 時で 0.0015% タフルプロスト点眼液群であった。

表 2.7.6.5-11. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率（治験完了群）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=13)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 0.01% (N=14)
Week 1	8 時	n	13	16	15	14
		平均値（標準偏差）	-16.40 (12.57)	-37.43 (13.32)	-36.06 (16.35)	-35.18 (15.60)
		中央値	-16.70	-36.05	-34.90	-36.65
		最小値,最大値	-38.3, 1.9	-61.5, -11.5	-61.3, -7.5	-63.6, -11.5
	10 時	n	13	16	15	14
		平均値（標準偏差）	-8.72 (9.91)	-31.68 (12.75)	-30.51 (13.56)	-32.69 (16.00)
		中央値	-10.70	-32.80	-30.00	-35.90
		最小値,最大値	-31.6, 8.3	-52.1, -10.9	-51.0, -4.3	-58.3, -7.8
	12 時	n	13	16	15	14
		平均値（標準偏差）	-6.65 (9.42)	-31.77 (10.92)	-29.99 (10.39)	-35.10 (13.40)
		中央値	-5.70	-28.85	-26.50	-31.80
		最小値,最大値	-24.1, 10.4	-64.7, -15.9	-54.3, -15.6	-60.4, -18.0
	16 時	n	13	16	15	14
		平均値（標準偏差）	-13.52 (9.10)	-28.17 (10.69)	-34.35 (15.11)	-30.86 (14.45)
		中央値	-12.00	-31.60	-37.00	-32.45
		最小値,最大値	-31.3, 0.0	-45.5, -6.8	-61.1, 0.0	-54.5, -2.0
Week 2	8 時	n	13	16	15	14
		平均値（標準偏差）	-19.47 (14.61)	-36.43 (12.85)	-36.65 (9.53)	-37.51 (14.51)
		中央値	-18.30	-38.85	-35.50	-39.65
		最小値,最大値	-46.7, 1.8	-54.3, -19.2	-57.6, -22.6	-61.8, -3.9
	10 時	n	13	16	14	14
		平均値（標準偏差）	-8.99 (16.49)	-31.36 (6.63)	-30.35 (11.21)	-28.80 (13.85)
		中央値	-11.50	-31.70	-30.50	-28.10
		最小値,最大値	-36.7, 20.0	-43.8, -19.1	-50.9, -10.2	-56.3, 0.0
	12 時	n	13	16	14	14
		平均値（標準偏差）	-10.30 (14.59)	-30.29 (11.40)	-26.98 (12.55)	-27.74 (13.61)
		中央値	-10.20	-29.85	-29.90	-21.80
		最小値,最大値	-38.5, 14.9	-51.0, -13.5	-45.7, -6.0	-56.3, -10.0
	16 時	n	13	16	14	14
		平均値（標準偏差）	-12.56 (13.59)	-28.59 (12.33)	-31.40 (15.50)	-28.60 (13.05)
		中央値	-12.70	-29.55	-28.40	-27.70
		最小値,最大値	-39.6, 5.9	-56.4, -8.7	-55.6, -4.2	-54.5, -9.8

表 2.7.6.5-11. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率（治験完了群）（続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=13)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 0.01% (N=14)
Week 4	8 時	n	13	16	14	14
		平均値（標準偏差）	-14.98 (15.74)	-36.03 (14.71)	-38.96 (12.28)	-33.29 (14.27)
		中央値	-11.30	-39.15	-40.20	-32.50
		最小値,最大値	-43.3, 3.8	-56.7, 0.0	-62.7, -14.3	-56.4, -9.8
	10 時	n	13	16	14	14
		平均値（標準偏差）	-12.02 (16.05)	-32.10 (12.03)	-30.79 (11.18)	-30.36 (14.61)
		中央値	-5.50	-33.00	-29.70	-28.15
		最小値,最大値	-38.5, 8.0	-60.0, -14.9	-52.8, -8.2	-58.3, -4.2
	12 時	n	13	16	14	14
		平均値（標準偏差）	-12.62 (14.89)	-34.18 (14.29)	-32.70 (10.05)	-22.59 (16.42)
		中央値	-10.20	-34.55	-34.25	-23.55
		最小値,最大値	-37.0, 13.2	-62.3, -2.3	-45.1, -12.5	-52.1, 13.6
	16 時	n	13	16	14	14
		平均値（標準偏差）	-12.02 (14.93)	-30.81 (11.55)	-31.76 (7.30)	-22.13 (14.77)
		中央値	-8.70	-31.10	-31.35	-23.65
		最小値,最大値	-37.7, 5.9	-54.5, -13.0	-42.6, -18.8	-52.3, 4.0

添付資料 5.3.5.1-2　Table14.2.1.3 より引用

iv) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率

Week 1、Week 2 及び Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率を表 2.7.6.5-12 に示した。

Week 1 における 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液群並びに 0.0015% タフルプロスト点眼液群の平均日中眼圧変化率（平均値±標準偏差）はそれぞれ-33.07±11.20、-33.67±13.67 及び-32.53±10.41%であり、0.01% DE-117 点眼液群が最大であった。

Week 2 における 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液群並びに 0.0015% タフルプロスト点眼液群の平均日中眼圧変化率（平均値±標準偏差）はそれぞれ-31.80±10.70、-30.96±12.30 及び-32.07±9.05%であり、0.0015% タフルプロスト点眼液群が最大であった。

Week 4 における 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液群並びに 0.0015% タフルプロスト点眼液群の平均日中眼圧変化率はそれぞれ-33.84±8.37、-27.50±13.28 及び-33.56±11.48%であり、0.003% DE-117 点眼液群が最大であった。

Week 1、Week 2 及び Week 4 における 0.003% DE-117 点眼液群と 0.0015% タフルプロスト点眼液群との平均日中眼圧変化率の群間差（0.003% DE-117 点眼液群－0.0015% タフルプロスト点眼液群）はそれぞれ、-0.54、0.27、-0.28%であった。

Confidential

表 2.7.6.5-12. ベースラインからの日中眼圧変化率（治験完了群）

来院日	眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=13)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 0.01% (N=14)
Week 1	n	13	16	15	14
	平均値（標準偏差）	-11.54 (8.42)	-32.53 (10.41)	-33.07 (11.20)	-33.67 (13.67)
	中央値	-12.50	-33.05	-34.40	-35.55
	最小値,最大値	-25.2, 4.6	-55.8, -11.3	-57.4, -10.6	-59.5, -15.7
Week 2	n	13	16	14	14
	平均値（標準偏差）	-13.10 (13.23)	-32.07 (9.05)	-31.80 (10.70)	-30.96 (12.30)
	中央値	-13.50	-32.15	-32.25	-32.15
	最小値,最大値	-37.3, 3.6	-49.0, -19.3	-49.5, -11.1	-57.4, -14.4
Week 4	n	13	16	14	14
	平均値（標準偏差）	-13.09 (13.85)	-33.56 (11.48)	-33.84 (8.37)	-27.50 (13.28)
	中央値	-11.30	-33.70	-33.70	-26.75
	最小値,最大値	-38.7, 6.0	-57.8, -9.1	-50.9, -15.6	-54.9, -7.9

添付資料 5.3.5.1-2　Table14.2.2.3 より引用

Confidential

（5） 安全性

安全性については治験完了群（4 群 60 例）と治験中止群（4 群 14 例）の結果を分けて示す。

1） 有害事象

治験完了群及び治験中止群における有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.6.5-13 及び表 2.7.6.5-14 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.5-15～表 2.7.6.5-18 に示した。また、重篤有害事象を表 2.7.6.5-19 に示した。

治験完了群の 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液群において有害事象は 62.5%（10/16 例）及び 64.3%（9/14 例）、副作用（治験薬との因果関係ありと判断された有害事象）は 56.3%（9/16 例）及び 64.3%（9/14 例）に認められた。また、治験中止群の 0.03% DE-117 点眼液群、0.003% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群、0.01% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群及び 0.03% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群において有害事象はそれぞれ 100.0%（3/3 例）、100.0%（4/4 例）、100.0%（3/3 例）及び 100.0%（4/4 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。

治験完了群の 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液群の合計において高頻度（10%以上）に認められた有害事象は、羞明 40.0%（12/30 例）、結膜充血 26.7%（8/30 例）、眼痛 16.7%（5/30 例）、虹彩炎 13.3%（4/30 例）及び眼の異物感 10.0%（3/30 例）であった。また、眼以外の有害事象は 13.3%（4/30 例）に認められた。

重篤有害事象は治験完了群及び治験中止群を合わせて 9 例 10 件に認められ、そのうち 4 例が治験中止に至った。内訳は虹彩炎（7 件）、前房のフレア（2 件）、羞明（1 件）であり、いずれの事象も治験薬との因果関係ありと判断された。0.0015% タフルプロスト点眼液との併用を問わない DE-117 点眼液の濃度別の重篤有害事象発現頻度は 0.003%、0.01%及び 0.03%DE-117 点眼液においてそれぞれ、10.0%（2/20 例）、17.6%（3/17 例）及び 57.1%（4/7 例）であり発現頻度の用量依存的な増加が示唆された。

重要な有害事象（虹彩炎、羞明及び角膜肥厚）の発現は DE-117 点眼液単剤療法群（5 例）及び DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群（4 例）に認められ、0.0015% タフルプロスト点眼液群及びプラセボ点眼液群においては認められなかった。重要な有害事象の内訳は、虹彩炎/前房のフレア 9 例及び羞明 1 例でありいずれも重篤かつ治験薬との因果関係ありと判断された。

治験完了群において発現した中等度以上の有害事象は、0.003% DE-117 点眼液群の羞明（中等度及び高度それぞれ 1 例）、眼痛（中等度 1 例）、虹彩炎（高度 1 例）及び眼充血（高度 1 例）、0.01% DE-117 点眼液群の点状角膜炎（中等度 1 例）並びにプラセボ点眼液群の眼痛（中等度 1 例）のみであった。

有害事象による中止は 5 例に認められた。投与群別の内訳は 0.003% DE-117 点眼液群（1 例）、0.003% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群（1 例）、0.03% DE-117 点眼

液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群（2 例）、及びプラセボ点眼液群（1 例）であった。治験の中止に至った有害事象では羞明及び虹彩炎が高頻度で認められ、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。

表 2.7.6.5-13. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（治験完了群）

	プラセボ (N=14)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=16)	DE-117 0.01% (N=14)	DE-117 合計 (N=30)
有害事象	5 (35.7%)	7 (43.8%)	10 (62.5%)	9 (64.3%)	19 (63.3%)
副作用	3 (21.4%)	6 (37.5%)	9 (56.3%)	9 (64.3%)	18 (60.0%)
重篤な有害事象	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
重篤な副作用	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
有害事象による中止	1 (7.1%)	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
眼の有害事象	4 (28.6%)	6 (37.5%)	10 (62.5%)	9 (64.3%)	19 (63.3%)
副作用	3 (21.4%)	6 (37.5%)	9 (56.3%)	9 (64.3%)	18 (60.0%)
重篤な有害事象	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
重篤な副作用	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
有害事象による中止	1 (7.1%)	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
眼以外の有害事象	3 (21.4%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)	1 (7.1%)	4 (13.3%)
副作用	0	0	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)

添付資料 5.3.5.1-2　Table14.3.1 より引用

表 2.7.6.5-14. 有害事象及び副作用の発現頻度概要（治験中止群）

	DE-117 0.03% (N=3)	DE-117 0.003% +タフルプロスト (N=4)	DE-117 0.01% +タフルプロスト (N=3)	DE-117 0.03% +タフルプロスト (N=4)
有害事象	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)
副作用	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)
重篤な有害事象	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (75.0%)
重篤な副作用	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (75.0%)
有害事象による中止	0	1 (25.0%)	0	2 (50.0%)
眼の有害事象	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)
副作用	3 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)
重篤な有害事象	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (75.0%)
重篤な副作用	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	3 (75.0%)
有害事象による中止	0	1 (25.0%)	0	2 (50.0%)
眼以外の有害事象	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
副作用	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)

添付資料 5.3.5.1-2　Table14.3.1.1 より引用

Confidential

表 2.7.6.5-15.有害事象の発現頻度（事象別、治験完了群）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=14)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=16)	DE-117 0.01% (N=14)	DE-117 合計 (N=30)
眼障害	4 (28.6%)	6 (37.5%)	10 (62.5%)	9 (64.3%)	19 (63.3%)
羞明	0	1 (6.3%)	7 (43.8%)	5 (35.7%)	12 (40.0%)
結膜充血	0	5 (31.3%)	4 (25.0%)	4 (28.6%)	8 (26.7%)
眼痛	4 (28.6%)	2 (12.5%)	3 (18.8%)	2 (14.3%)	5 (16.7%)
虹彩炎	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
眼の異物感	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	2 (14.3%)	3 (10.0%)
眼刺激	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)
前房内細胞	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼精疲労	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
角膜沈着物	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
角膜肥厚	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼部腫脹	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
眼瞼縁痂皮	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼充血	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
点状角膜炎	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
霧視	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
視力低下	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
硝子体剥離	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
眼乾燥	0	1 (6.3%)	0	0	0
眼そう痒症	0	2 (12.5%)	0	0	0
流涙増加	0	1 (6.3%)	0	0	0
神経系障害	1 (7.1%)	0	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)
頭痛	1 (7.1%)	0	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
四肢損傷	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
臨床検査	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
胃腸障害	1 (7.1%)	0	0	0	0
悪心	1 (7.1%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.3%)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (6.3%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (14.3%)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (7.1%)	0	0	0	0
尿路感染	1 (7.1%)	0	0	0	0

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 14.1.
添付資料 5.3.5.1-2　Table14.3.1.1.1 より引用

Confidential

表 2.7.6.5-16.有害事象の発現頻度（事象別、治験中止群）

器官別大分類 基本語	DE-117 0.03% (N=3)	DE-117 0.003% +タフルプロスト (N=4)	DE-117 0.01% +タフルプロスト (N=3)	DE-117 0.03% +タフルプロスト (N=4)
眼障害	3 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	4 (100%)
結膜充血	2 (66.7%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
眼そう痒症	2 (66.7%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)
羞明	2 (66.7%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
眼痛	1 (33.3%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
虹彩炎	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)
前房内細胞	0	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)
前房のフレア	0	0	0	2 (50.0%)
眼刺激	0	1 (25.0%)	0	0
眼の異物感	0	0	1 (33.3%)	2 (50.0%)
流涙増加	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
眼充血	0	0	0	1 (25.0%)
霧視	0	1 (25.0%)	0	0
視力低下	0	0	1 (33.3%)	0
神経系障害	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
頭痛	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 14.1.
添付資料 5.3.5.1-2　Table 14.3.1.1.1 より引用

表 2.7.6.5-17.副作用の発現頻度（事象別、治験完了群）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=14)	タフルプロスト (N=16)	DE-117 0.003% (N=16)	DE-117 0.01% (N=14)	DE-117 合計 (N=30)
眼障害	3 (21.4%)	6 (37.5%)	9 (56.3%)	9 (64.3%)	18 (60.0%)
羞明	0	1 (6.3%)	7 (43.8%)	5 (35.7%)	12 (40.0%)
結膜充血	0	5 (31.3%)	4 (25.0%)	4 (28.6%)	8 (26.7%)
眼痛	3 (21.4%)	2 (12.5%)	3 (18.8%)	1 (7.1%)	4 (13.3%)
虹彩炎	0	0	2 (12.5%)	2 (14.3%)	4 (13.3%)
眼の異物感	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	2 (14.3%)	3 (10.0%)
眼刺激	0	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)
前房内細胞	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
角膜沈着物	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
角膜肥厚	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼瞼縁痂皮	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼充血	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.3%)
点状角膜炎	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
霧視	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)
眼乾燥	0	1 (6.3%)	0	0	0
眼そう痒症	0	2 (12.5%)	0	0	0
流涙増加	0	1 (6.3%)	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)
頭痛	0	0	1 (6.3%)	1 (7.1%)	2 (6.7%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 14.1.
添付資料 5.3.5.1-2　Table 14.3.1.3.1 より引用

Confidential

表 2.7.6.5-18.副作用の発現頻度（事象別、治験中止群）

器官別大分類 基本語	DE-117 0.03% (N=3)	DE-117 0.003% +タフルプロスト (N=4)	DE-117 0.01% +タフルプロスト (N=3)	DE-117 0.03% +タフルプロスト (N=4)
眼障害	3 (100%)	4 (100%)	3 (100%)	4 (100%)
結膜充血	2 (66.7%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
眼そう痒症	2 (66.7%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)
羞明	2 (66.7%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
眼痛	1 (33.3%)	3 (75.0%)	2 (66.7%)	3 (75.0%)
虹彩炎	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)
前房内細胞	0	0	1 (33.3%)	1 (25.0%)
前房のフレア	0	0	0	2 (50.0%)
眼刺激	0	1 (25.0%)	0	0
眼の異物感	0	0	1 (33.3%)	2 (50.0%)
流涙増加	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
眼充血	0	0	0	1 (25.0%)
霧視	0	1 (25.0%)	0	0
視力低下	0	0	1 (33.3%)	0
神経系障害	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)
頭痛	0	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 14.1.
添付資料 5.3.5.1-2　Table 14.3.1.3.1 より引用

表 2.7.6.5-19. 重篤有害事象（治験完了群及び治験中止群）

被験者識別コード	治験薬	年齢/性別	事象名 (SOC/PT)	発現日 (Day)	転記日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係の有無	治験薬の処置	転記
33001-063-1061	0.003%DE-117	7[redacted]/女	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (15)	[redacted] (29)	軽度/あり	不変	回復
33001-063-1050	0.01%DE-117	6[redacted]/女	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (31)	[redacted] (49)	軽度/あり	—	回復
33001-063-1059	0.01%DE-117	6[redacted]/女	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (8)	[redacted] (36)	軽度/あり	不変	回復
33001-063-1056	0.03%DE-117	5[redacted]/女	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (7)	[redacted] (14)	軽度/あり	中止	回復
33001-063-1055	0.01%DE-117 及び 0.0015% タフルプロスト点眼液	7[redacted]/男	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (8)	[redacted] (15)	軽度/あり	中止	回復
33001-063-1049	0.03%DE-117 及び 0.0015% タフルプロスト点眼液	7[redacted]/女	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (5)	[redacted] (26)	軽度/あり	中止	回復
33001-095-1001*	0.03%DE-117 及び 0.0015% タフルプロスト点眼液	7[redacted]/男	前房のフレア（眼障害/前房のフレア）	[redacted] (3)	[redacted] (7)	軽度/あり	—	回復
33001-095-1013**	0.03%DE-117 及び 0.0015% タフルプロスト点眼液	7[redacted]/女	前房のフレア（眼障害/前房のフレア）	[redacted] (3)	[redacted] (7)	軽度/あり	—	回復
33001-128-1098	0.003%DE-117	6[redacted]/男	虹彩炎（眼障害/虹彩炎）	[redacted] (3)	[redacted] (11)	高度/あり	中止	回復
			羞明（眼障害/羞明）	[redacted] (3)	[redacted] (6)	高度/あり	中止	回復

(*)(**)被験者識別コード 33001-095-1001 及び 33001-095-1013 については治験の中止に至った有害事象（羞明：中等度、因果関係あり）を認めた
SOC：器官別大分類、PT：基本語
添付資料 5.3.5.1-2　Appendix 16.2.7.3 より引用

Confidential

2） 臨床検査値

0.003% DE-117 点眼液群において、血中甲状腺刺激ホルモン増加（1 例、1 件）が有害事象として報告された。その他、臨床検査値の評価より特筆すべき安全性情報は同定されなかった。

3） 眼科的検査（眼の自覚症状、瞳孔径、角膜内皮検査、矯正視力、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚、眼底検査）、血圧・脈拍数

ベースラインからの各種パラメータの変動の評価より特筆すべき安全性情報は同定されなかった。

2.7.6.5.3 結論

0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、28 日間点眼）は原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において、安全性、忍容性に問題がないことが示された。また 0.003%及び 0.01%において明確な用量反応性は認められなかった。

2.7.6.6 前期第Ⅱ相試験（33-002）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-3

治験の表題：A Phase II, Randomized, Observer-Masked, Placebo-and Active-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study Assessing the Safety and Efficacy of DE-117 Ophthalmic Solution Compared with Latanoprost and Placebo in Subjects with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	
治験責任医師：[redacted] 他計 7 名	
治験実施施設：[redacted] 他計 7 医療機関	
公表文献：なし	
治験期間：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：第Ⅱ相

2.7.6.6.1 治験方法の概略

（1） 目的

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象として DE-117 点眼液（0.0003%、0.001%、0.002%及び 0.003%）の安全性及び有効性を、0.005% ラタノプロスト点眼液及びプラセボ点眼液を対照に検討する。また、DE-117 点眼液の用量反応性についても検討する。

（2） 治験方法

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 3～28 日間以上の Wait/Washout 期間の後、無作為に 6 群（0.0003%、0.001%、0.002%及び 0.003% DE-117 点眼液群、0.005% ラタノプロスト点眼液群並びにプラセボ点眼液群）に割付け、治療期として評価者盲検下で 1 回 1 滴、1 日 1 回、28 日間両眼点眼し DE-117 点眼液の安全性、有効性及び用量反応性を検討した。

（3） 被験者数

目標症例数：90 例（各群 15 例）

（4） 診断及び主な組入れ基準

1） 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

Confidential

2） 主な選択基準

Visit 1

1. 年齢：18 歳以上
2. 両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症
3. 両眼の最高矯正視力がそれぞれ+0.60 logMAR 以上
4. 両眼の隅角が Shaffer の分類で 2 以上
5. 両眼の中心角膜厚が 500 μm 以上 600 μm 以下

Visit 2

6. Visit 2 の朝 8 時の眼圧測定において少なくともいずれか一方の眼圧が 22 mmHg 以上 35 mmHg 以下、かつその眼の眼圧がすべての測定時点において 22 mmHg 以上 35 mmHg 以下

3） 主な除外基準

1. 従来の薬物療法への抵抗性が知られている偽落屑・色素等を伴う原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断されている
2. Visit 2 のいずれかの測定時点において、いずれかの眼の眼圧が 36 mmHg 以上
3. Wait/Washout 期間中に進行の恐れのある高度の緑内障（例えば C/D 比が 0.80 を超える、高度の視野障害を有する等）
4. 高度の視野障害を有する又は 12 ヵ月以内に視野障害が進行した
5. 緑内障に対する観血的手術（レーザー治療を含む）の既往を有する
6. Visit 1 開始前 90 日以内及び及び Visit 2 までに前眼部又は内眼の手術（緑内障以外）の既往を有する
7. 圧平眼圧計による正確な眼圧測定を妨げる可能性のある何らかの角膜の異常又はその他の疾患を有する
8. 活動性の外眼部疾患、眼あるいは眼瞼の炎症、感染症を有する（軽度の慢性眼瞼炎は可）
9. 再発性、特発性又は続発性角膜びらん症候群の既往を有する
10. 虹彩炎、ぶどう膜炎の既往あるいは角膜炎症性疾患又はウイルス感染を有する
11. 網膜剥離、増殖性の糖尿病網膜症の既往あるいは治験期間中に進行の恐れのある網膜疾患を有する
12. 水晶体後嚢が欠損している
13. 重度の黄斑浮腫を有する

Confidential

14. Visit 1 開始前 30 日以内に眼又は眼周囲にステロイド製剤を使用した
15. Visit 2 開始 1 週間前から治験期間中を通じて、コンタクトレンズの装用を必要とする
16. 治験責任医師・治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断する眼の疾患又は状態を有する
17. Visit 1 開始前 30 日以内に全身にステロイド製剤を使用した
18. コントロール不良の慢性疾患（例えば、循環器疾患、高血圧、糖尿病）又は治験に影響を及ぼす重度の疾患を有する
19. 妊婦、授乳中、妊娠を計画している女性
20. アルコール又は薬物の乱用

（5） 投与方法

1） 治験薬剤

0.0003% DE-117 点眼液（製造番号：141457）

0.001% DE-117 点眼液（製造番号：141458）

0.002% DE-117 点眼液（製造番号：141498）

0.003% DE-117 点眼液（製造番号：141461）

0.005% ラタノプロスト点眼液（製造番号：LAB7A-32）

プラセボ点眼液（DE-117 点眼液基剤）（製造番号：141456）

2） 用法・用量

1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼

3） 投与期間

4 週間

4） 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1. 検査・観察スケジュール

	スクリーニング期			治療期		
	Visit 1 (Screening)	Wait/Washout 期間 (≥3-28 日)	Visit 2 (Baseline, Day 1)	Visit 3 (Day 8±1)	Visit 4 (Day 15±2)	Visit 5 (Day 29±2)/ 中止時
文書同意	X					
選択/除外基準	X		X			
被験者背景	X					
併用薬の確認	X		X	X	X	X
点眼遵守状況				X	X	X
有害事象			X	X	X	X
妊娠検査 [1]	X		X			X
眼の自覚症状	X		X	X	X	X
瞳孔径	X		X	X	X	X
視力検査	X		X	X	X	X
細隙灯顕微鏡検査/眼圧測定 [2]	X		T_0 (08:00±30 分) T_0+2 時間 (±5 分) T_0+4 時間 (±5 分) T_0+8 時間 (±5 分)	T_0 (08:00±30 分) T_0+2 時間 (±5 分) T_0+4 時間 (±5 分) T_0+8 時間 (±5 分)	T_0 (08:00±30 分) T_0+2 時間 (±5 分) T_0+4 時間 (±5 分) T_0+8 時間 (±5 分)	T_0 (08:00±30 分) T_0+2 時間 (±5 分) T_0+4 時間 (±5 分) T_0+8 時間 (±5 分)
中心角膜厚測定	X		X	X	X	X
隅角検査	X					
視野検査 [3]	X					
眼底検査	X					X
治験薬交付			X			
治験薬回収						X

1. すべての妊娠可能な女性に実施する
2. 細隙灯顕微鏡検査は各眼圧測定前に実施する
3. 3 ヵ月以内に実施していない場合に実施する

Confidential

5） 併用薬及び併用療法

i) 併用禁止薬及び併用禁止療法

以下の薬剤（一般用医薬品を含む）の使用及び非薬物療法は禁止した。

- Visit 1 以降のすべての眼局所投与製剤の使用
- すべての眼圧下降剤の使用は中止し、Visit 2 までに以下の Wait/Washout 期間を終了していること
  - β 遮断薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 4 週間
  - プロスタグランジン関連薬‥‥‥‥ 4 週間
  - α 作動薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 2 週間
  - 炭酸脱水酵素阻害薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 5 日間
  - 縮瞳剤‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 5 日間
- Visit 1 以降の眼圧又は本治験結果に影響を及ぼす可能性のある長期投与される治療薬の使用
- Visit 1 開始前 30 日以内及び治験期間中のステロイド製剤（全身、眼又は眼周囲）の使用
- 治験期間中のステロイド製剤（吸入又は経鼻）の使用。但し必要時のみの使用は可
- Visit 2 の 1 週間前より治験期間を通じてのコンタクトレンズ装用
- 眼に対するレーザー治療及び観血的手術
- Visit 1 の前 30 日以内及び治験期間中の、医師主導治験を含む他の臨床試験への参加

ii) 併用可能薬及び併用可能療法

本治験の評価に影響せず、被験者にとって必要な治療は、治験責任医師の判断で実施可能とした。但し、可能な限り、薬物療法の内容の変更は行わないこととした。

（6） 評価基準

1） 有効性

i) 主要評価項目

- Week 4 (Day 29) の各測定時点における平均眼圧
- Week 4 (Day 29) における平均日中眼圧

ii) 副次評価項目

- Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15) の各眼圧測定時点における平均眼圧
- Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15) における平均日中眼圧
- Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量
- Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量
- Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率
- Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率

2） 安全性

- 有害事象
- 眼の自覚症状
- 瞳孔径
- 矯正視力
- 細隙灯顕微鏡検査
- 中心角膜厚
- 眼底検査

（7） 統計手法

1） 解析対象集団

i) 有効性解析対象集団

FAS を有効性の検討に採用した。

FAS：治験薬を少なくとも 1 回点眼し、有効性評価眼についてベースライン (Day 1) 及びその後に少なくとも 1 回の検査日の眼圧測定値が利用できる被験者

Confidential

ii) 安全性解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回点眼し、安全性に関する何らかの情報が得られている被験者の集団とした。

2） 有効性の解析

有効性の解析は有効性評価眼を対象に行った。有効性評価眼は Day 1 の日中眼圧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眼とした。

i) 主要評価項目

Week 4 (Day 29) における各眼圧測定時点の眼圧及び日中眼圧について記述統計量を示した。

ii) 副次評価項目

各規定来院日における各眼圧測定時点の眼圧、眼圧変化量及び変化率並びに日中眼圧、日中眼圧変化量及び変化率について記述統計量を示した。

3） 安全性の解析

i) 有害事象

治験期間中に発現した有害事象及び副作用について、投与群別に各事象の発現例数と発現率を集計した。なお、症例報告書に記載された全ての有害事象は、MedDRA (Ver.16.0) の適切な下層語 (LLT) に読み替え、基本語 (PT) と器官別大分類 (SOC) で表示した。

ii) 眼科的検査（眼の自覚症状、瞳孔径、矯正視力、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚、眼底検査）

データの特性に応じ、各 Visit について投与群別に測定値とベースラインからの変化について記述統計量で示した。

2.7.6.6.2 結果の要約

(1) 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.6-2 に示した。

6 群で計 91 例が無作為に割付けられた。最初の症例は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に無作為に割付けられ、最終の症例の観察は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

治験中止例は 0 例で、治験完了例は 91 例であった。

表 2.7.6.6-2. 症例の内訳

	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 合計 (N=61)	合計 (N=91)
Intention-to-Treat Population (ITT)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	17 (100.0%)	15 (100.0%)	14 (100.0%)	15 (100.0%)	61 (100.0%)	91 (100.0%)
安全性解析対象集団	15 (100.0%)	15 (100.0%)	17 (100.0%)	15 (100.0%)	14 (100.0%)	15 (100.0%)	61 (100.0%)	91 (100.0%)
最大の解析対象集団 (FAS)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	17 (100.0%)	15 (100.0%)	14 (100.0%)	15 (100.0%)	61 (100.0%)	91 (100.0%)
治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	17 (100.0%)	15 (100.0%)	14 (100.0%)	15 (100.0%)	61 (100.0%)	91 (100.0%)
治験完了例	15 (100.0%)	15 (100.0%)	17 (100.0%)	15 (100.0%)	14 (100.0%)	15 (100.0%)	61 (100.0%)	91 (100.0%)
中止例	0	0	0	0	0	0	0	0

添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.1.1 より引用

(2) 解析対象集団

有効性解析は FAS を対象として実施した。

安全性解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。

有効性解析対象集団（FAS、PPS）及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.6-2 に示した。

なお、有効性解析及び安全性解析より除外した症例はなかった。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-3 に示した。いずれの背景因子に関しても、特筆すべき群間の不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.6-3. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (ITT)

	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 合計 (N=61)	合計 (N=91)
割付け時の年齢（歳）								
n	15	15	17	15	14	15	61	91
平均値（標準偏差）	66.57 (10.05)	58.36 (14.63)	65.12 (14.42)	66.98 (10.62)	67.62 (8.27)	67.13 (9.30)	66.64 (10.85)	65.27 (11.70)
中央値	69.90	65.80	65.40	66.80	65.50	66.20	66.10	66.10
最小値,最大値	48.5, 80.7	29.0, 76.4	35.9, 88.0	46.9, 80.4	53.2, 81.4	52.1, 87.2	35.9, 88.0	29.0, 88.0
年齢群								
<65	6 (40.0%)	7 (46.7%)	8 (47.1%)	6 (40.0%)	7 (50.0%)	6 (40.0%)	27 (44.3%)	40 (44.0%)
>=65	9 (60.0%)	8 (53.3%)	9 (52.9%)	9 (60.0%)	7 (50.0%)	9 (60.0%)	34 (55.7%)	51 (56.0%)
性別								
女	7 (46.7%)	10 (66.7%)	9 (52.9%)	6 (40.0%)	10 (71.4%)	11 (73.3%)	36 (59.0%)	53 (58.2%)
男	8 (53.3%)	5 (33.3%)	8 (47.1%)	9 (60.0%)	4 (28.6%)	4 (26.7%)	25 (41.0%)	38 (41.8%)
人種								
白人	11 (73.3%)	12 (80.0%)	14 (82.4%)	11 (73.3%)	10 (71.4%)	11 (73.3%)	46 (75.4%)	69 (75.8%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (26.7%)	3 (20.0%)	1 (5.9%)	4 (26.7%)	4 (28.6%)	3 (20.0%)	12 (19.7%)	19 (20.9%)
アジア人	0	0	1 (5.9%)	0	0	1 (6.7%)	2 (3.3%)	2 (2.2%)
その他/多民族	0	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)
民族								
非ヒスパニック/非ラテン	13 (86.7%)	11 (73.3%)	12 (70.6%)	10 (66.7%)	12 (85.7%)	12 (80.0%)	46 (75.4%)	70 (76.9%)
ヒスパニック/ラテン	2 (13.3%)	4 (26.7%)	5 (29.4%)	5 (33.3%)	2 (14.3%)	3 (20.0%)	15 (24.6%)	21 (23.1%)
虹彩色								
茶	9 (60.0%)	14 (93.3%)	12 (70.6%)	11 (73.3%)	7 (50.0%)	11 (73.3%)	41 (67.2%)	64 (70.3%)
青	5 (33.3%)	1 (6.7%)	3 (17.6%)	3 (20.0%)	2 (14.3%)	1 (6.7%)	9 (14.8%)	15 (16.5%)
淡褐色	1 (6.7%)	0	2 (11.8%)	1 (6.7%)	4 (28.6%)	1 (6.7%)	8 (13.1%)	9 (9.9%)
緑	0	0	0	0	1 (7.1%)	2 (13.3%)	3 (4.9%)	3 (3.3%)

添付資料 5.3.5.1-3　Table 11.2.1.1 より引用

（4） 有効性

1） 主要評価項目

Week 4 (Day 29) の各測定時点における平均眼圧及び Week 4 (Day 29) における平均日中眼圧

Week 4 の各測定時点の平均眼圧を表 2.7.6.6-4 に、各規定来院日の平均日中眼圧を表 2.7.6.6-5 に示した。

Week 4 において、すべての群が 8 時の眼圧測定で最高の平均眼圧を示した。8 時と 16 時の平均眼圧を比較した場合、0.005% ラタノプロスト点眼液群では 8 時から 16 時にかけて 1.17 mmHg 下降したのに対し、0.0003% DE-117 点眼液群、0.001%群、0.002%群及び 0.003%群では 8 時から 16 時にかけてそれぞれ、2.50、1.80、1.92 及び 1.70 mmHg の下降であり、0.005% ラタノプロスト点眼液群よりも下降幅が大きかった。以上より DE-117 点眼液の眼圧下降効果は持続性を有し、16 時の時点で効果の減弱はないことが示された。

DE-117 点眼液群のうち、8 時の平均眼圧（平均値±標準偏差）が最も低値であったのは、0.002% DE-117 点眼液群 (18.46±2.45 mmHg) であった。また、Week 4 の 12 時を除くすべての眼圧測定時点において 0.002% DE-117 点眼液群の平均眼圧は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比して低

値であった。なお、16 時の眼圧測定における 0.002% DE-117 点眼液群の平均眼圧は 16.54±1.90 mmHg であり、0.005% ラタノプロスト点眼液群 (17.63±2.68 mmHg) を含むいずれの群よりも低値であった。

また、Week 4 における 0.0003%、0.001%、0.002%及び 0.003% DE-117 点眼液群、0.005% ラタノプロスト点眼液群並びにプラセボ点眼液群の平均日中眼圧（平均値±標準偏差）はそれぞれ、21.44±3.94、20.21±2.75、17.36±1.87、19.77±2.97、17.69±2.09 及び 23.55±3.34 mmHg であった。

表 2.7.6.6-4. 各眼圧測定時点における眼圧 (Week 4)

測定時点	眼圧 (mmHg)	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)
8 時	n	15	15	17	15	14	15
	平均値（標準偏差）	25.20 (5.09)	18.80 (2.04)	22.91 (4.73)	21.67 (3.35)	18.46 (2.45)	20.77 (3.92)
	中央値	24.50	19.00	22.00	22.00	18.00	20.00
	最小値,最大値	19.5, 37.0	16.0, 22.0	16.5, 33.5	16.0, 27.5	15.0, 23.0	16.0, 32.0
10 時	n	15	15	17	15	14	15
	平均値（標準偏差）	23.10 (3.53)	17.03 (2.52)	21.56 (4.19)	19.83 (2.97)	16.75 (2.23)	19.27 (2.74)
	中央値	23.00	17.00	21.00	19.00	16.50	19.00
	最小値,最大値	16.5, 29.0	12.0, 22.0	15.0, 32.0	16.0, 25.5	14.0, 22.0	15.0, 26.0
12 時	n	15	15	17	14	14	15
	平均値（標準偏差）	23.33 (3.38)	17.27 (2.61)	20.88 (3.84)	19.50 (3.22)	17.68 (2.10)	19.97 (3.24)
	中央値	23.50	17.00	20.00	19.00	18.00	19.50
	最小値,最大値	16.5, 30.5	14.0, 21.0	14.5, 27.5	13.5, 27.5	14.0, 21.5	13.5, 26.0
16 時	n	15	15	17	15	14	15
	平均値（標準偏差）	22.57 (4.12)	17.63 (2.68)	20.41 (4.18)	19.87 (3.23)	16.54 (1.90)	19.07 (4.34)
	中央値	23.50	17.50	20.50	20.00	16.50	18.50
	最小値, 最大値	14.5, 29.5	12.0, 21.5	12.0, 29.0	15.0, 26.0	14.0, 19.5	13.0, 32.0

添付資料 5.3.5.1-3　Table 16 より引用

表 2.7.6.6-5. 日中眼圧 (Week 4)

日中眼圧 (mmHg)	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)
n	15	15	17	14	14	15
平均値（標準偏差）	23.55 (3.34)	17.69 (2.09)	21.44 (3.94)	20.21 (2.75)	17.36 (1.87)	19.77 (2.97)
中央値	23.25	17.13	20.75	19.69	17.26	19.25
最小値,最大値	17.6, 31.3	14.3, 21.0	16.0, 29.5	16.3, 26.0	14.5, 20.8	16.0, 26.6

添付資料 5.3.5.1-3　Table 18 より引用

2） 副次評価項目

i) Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15) の各眼圧測定時点における平均眼圧

Week 1 及び Week 2 の各眼圧測定時点における平均眼圧を表 2.7.6.6-6 及び表 2.7.6.6-7 に示した。

Week 1 及び Week 2 のすべての眼圧測定時点において 0.002% DE-117 点眼液群の平均眼圧は最低値を示した。また、DE-117 点眼液の最低濃度である 0.0003%群の平均眼圧はいずれの測定時点においてもプラセボ点眼液群と同程度であった。

表 2.7.6.6-6. 各眼圧測定時点における眼圧 (Week 1)

眼圧測定時点	眼圧 (mmHg)	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)
8時	n	15	13	17	14	14	15
	平均値（標準偏差）	22.77 (4.46)	20.50 (2.47)	23.26 (3.35)	20.89 (4.32)	18.36 (2.68)	20.33 (2.79)
	中央値	25.00	20.50	24.00	21.75	18.25	19.50
	最小値,最大値	12.0, 29.0	15.0, 24.0	16.0, 30.0	13.0, 29.5	12.5, 23.0	16.0, 25.5
10時	n	15	13	17	14	14	15
	平均値（標準偏差）	21.73 (4.55)	18.88 (2.25)	21.62 (4.58)	19.64 (3.87)	16.86 (2.03)	18.87 (2.89)
	中央値	22.00	18.50	21.00	19.75	16.50	19.00
	最小値,最大値	12.0, 29.0	16.0, 24.0	13.5, 31.0	14.0, 27.5	14.0, 22.0	13.5, 25.5
12時	n	15	13	17	14	14	15
	平均値（標準偏差）	22.60 (5.34)	19.08 (2.50)	20.56 (4.28)	20.11 (4.28)	16.68 (1.68)	18.97 (3.47)
	中央値	23.00	18.50	20.00	19.50	16.75	18.00
	最小値,最大値	12.0, 32.0	15.5, 22.0	14.0, 32.0	15.0, 32.0	14.0, 20.0	13.0, 26.0
16時	n	15	13	17	14	14	15
	平均値（標準偏差）	20.77 (3.92)	18.35 (3.16)	20.26 (4.08)	18.75 (4.22)	16.82 (1.69)	18.43 (3.38)
	中央値	20.50	18.00	20.00	18.25	16.50	17.00
	最小値,最大値	12.0, 26.0	14.0, 23.5	13.5, 29.0	11.0, 27.5	14.0, 19.5	14.0, 26.5

添付資料 5.3.5.1-3　Table 14.2.1.1 より引用

表 2.7.6.6-7. 各眼圧測定時点における眼圧 (Week 2)

眼圧測定時点	眼圧 (mmHg)	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)
8時	n	15	15	17	15	14	15
	平均値（標準偏差）	23.40 (5.26)	18.67 (2.55)	22.18 (3.84)	20.37 (3.93)	18.61 (2.88)	20.93 (2.60)
	中央値	23.00	20.00	22.50	21.00	19.00	21.00
	最小値,最大値	15.5, 38.0	14.5, 21.5	16.5, 30.5	14.0, 26.0	13.0, 23.0	16.5, 27.0
10時	n	15	15	17	15	14	15
	平均値（標準偏差）	21.80 (4.34)	17.10 (2.38)	21.74 (3.12)	20.20 (3.97)	16.86 (2.73)	18.53 (3.31)
	中央値	21.00	18.00	22.50	19.00	16.75	19.00
	最小値,最大値	11.5, 27.0	12.0, 20.0	16.5, 27.0	14.0, 28.0	11.0, 20.0	13.0, 25.0
12時	n	15	15	17	15	14	15
	平均値（標準偏差）	22.23 (4.77)	17.33 (2.74)	20.15 (4.15)	19.40 (3.19)	16.61 (2.28)	18.40 (3.43)
	中央値	24.00	17.50	20.00	18.50	16.75	17.50
	最小値,最大値	12.0, 28.0	12.0, 22.0	12.0, 26.5	14.0, 26.0	12.0, 21.0	14.0, 25.0
16時	n	15	15	17	15	14	15
	平均値（標準偏差）	20.67 (4.05)	16.83 (3.06)	19.82 (4.33)	18.50 (3.75)	16.36 (2.51)	18.70 (4.17)
	中央値	21.50	17.00	20.00	19.00	16.50	17.50
	最小値,最大値	12.0, 26.5	12.0, 23.0	12.0, 30.0	12.0, 27.0	12.0, 21.0	13.0, 26.5

添付資料 5.3.5.1-3　Table 14.2.1.1 より引用

ii)　Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15) における平均日中眼圧

Week 1 及び Week 2 における平均日中眼圧を表 2.7.6.6-8 に示した。

Week 1 における 0.002% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧（平均値±標準偏差）は 17.18±1.29 mmHg であり、0.005% ラタノプロスト点眼液群 (19.20±1.87 mmHg) 及び最高濃度である 0.003% DE-117 点眼液群 (19.15±2.45 mmHg) を含むいずれの群よりも低値であった。なお、最低濃度である 0.0003% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧はプラセボ点眼液群と同程度であった。

Week 2 においても Week 1 と同様の傾向が認められた。

表 2.7.6.6-8. 日中眼圧 (Week 1、Week 2)

来院日	日中眼圧 (mmHg)	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)
Week 1	n	15	13	17	14	14	15
	平均値（標準偏差）	21.97 (4.14)	19.20 (1.87)	21.43 (3.79)	19.85 (3.83)	17.18 (1.29)	19.15 (2.45)
	中央値	22.25	19.50	21.00	20.44	17.26	18.75
	最小値,最大値	12.0, 27.9	15.8, 22.9	14.3, 30.5	13.5, 28.5	15.3, 19.5	15.4, 24.8
Week 2	n	15	15	17	15	14	15
	平均値（標準偏差）	22.03 (3.98)	17.49 (2.28)	20.97 (3.61)	19.62 (3.37)	17.11 (2.14)	19.14 (2.90)
	中央値	22.63	18.13	21.63	20.00	17.44	18.50
	最小値,最大値	12.8, 29.6	12.6, 21.1	16.0, 28.1	14.0, 26.8	12.0, 19.9	15.3, 24.5

添付資料 5.3.5.1-3　Table 14.2.2.1 より引用

iii) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量

Week 1、Week 2 及び Week 4 の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量を表 2.7.6.6-9 に示した。

Week 1 において、0.002% DE-117 点眼液群はすべての眼圧測定時点で最大の平均眼圧変化量を示した。なお、最低濃度である 0.0003% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化量はプラセボ点眼液群と同程度であった。

Week 2 の 8 時、10 時及び 16 時の眼圧測定において、最大の平均眼圧変化量を示したのは 0.005% ラタノプロスト点眼液群であった。DE-117 点眼液群のうち、最も優れた眼圧下降効果を示したのは 0.002%群であった。また、0.0003%群の平均眼圧変化量はプラセボ点眼液群と同程度であった。

Week 4 のすべての眼圧測定時点において、最大の平均眼圧変化量を示したのは 0.005% ラタノプロスト点眼液群であった。DE-117 点眼液の中で、最も優れた眼圧下降効果を示したのは 0.002% DE-117 点眼液であり、0.005% ラタノプロスト点眼液群との差異は 0.01～0.85 mmHg であった。

Confidential

表 2.7.6.6-9.ベースラインからの眼圧変化量 (Week 1、Week 2、Week 4)

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)
Week 1	8時	n	15	13	17	14	14	15
		平均値（標準偏差）	-3.67 (4.78)	-6.50 (2.16)	-2.06 (3.17)	-4.46 (4.07)	-7.93 (3.17)	-6.73 (3.75)
		中央値	-2.00	-6.50	-1.50	-4.25	-8.00	-6.00
		最小値,最大値	-14.0, 2.0	-11.5, -3.0	-9.5, 2.0	-10.0, 4.0	-14.5, -3.0	-14.0, -1.0
	10時	n	15	13	17	14	14	15
		平均値（標準偏差）	-3.90 (4.15)	-6.19 (2.75)	-3.24 (3.87)	-5.86 (4.87)	-7.82 (3.45)	-7.30 (2.48)
		中央値	-3.00	-7.00	-3.00	-5.75	-7.50	-7.50
		最小値,最大値	-12.5, 5.0	-11.0, 0.0	-12.5, 3.5	-14.0, 3.0	-13.5, -1.0	-11.0, -0.5
	12時	n	15	13	17	14	14	15
		平均値（標準偏差）	-2.30 (5.32)	-5.62 (3.06)	-3.79 (4.09)	-3.79 (3.59)	-7.82 (3.43)	-6.57 (3.81)
		中央値	-2.00	-6.00	-3.50	-4.25	-6.75	-6.00
		最小値,最大値	-15.0, 9.0	-10.5, -0.5	-12.0, 6.0	-9.0, 5.5	-15.0, -4.5	-13.5, 0.0
	16時	n	15	13	17	14	14	15
		平均値（標準偏差）	-4.23 (4.68)	-6.69 (3.67)	-3.44 (4.12)	-4.61 (4.52)	-6.71 (2.31)	-5.83 (2.72)
		中央値	-3.50	-7.50	-3.00	-4.25	-6.75	-7.00
		最小値,最大値	-17.5, 1.5	-12.0, 1.5	-11.0, 5.0	-12.5, 4.5	-10.5, -2.5	-10.0, 0.5
Week 2	8時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-3.03 (4.54)	-7.97 (2.84)	-3.15 (3.85)	-5.23 (3.65)	-7.68 (3.29)	-6.13 (3.84)
		中央値	-3.00	-7.50	-3.00	-5.50	-7.75	-5.50
		最小値,最大値	-12.0, 9.0	-15.0, -4.0	-14.0, 1.5	-11.0, 0.5	-15.0, -3.0	-13.5, 2.5
	10時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-3.83 (4.13)	-8.07 (3.21)	-3.12 (3.46)	-5.53 (4.91)	-7.82 (3.70)	-7.63 (3.36)
		中央値	-3.00	-9.00	-2.50	-5.50	-7.00	-6.50
		最小値,最大値	-13.0, 2.0	-12.5, -3.0	-12.5, 0.5	-12.5, 4.0	-15.0, -3.0	-16.0, -4.0
	12時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-2.67 (4.89)	-7.60 (3.03)	-4.21 (3.68)	-4.80 (3.20)	-7.89 (3.27)	-7.13 (4.34)
		中央値	-2.00	-8.00	-2.50	-4.50	-8.00	-7.50
		最小値,最大値	-15.0, 4.0	-12.0, -0.5	-11.0, 0.5	-11.5, 1.0	-14.5, -2.5	-14.0, -0.5
	16時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-4.33 (4.88)	-8.23 (2.74)	-3.88 (4.07)	-5.17 (4.14)	-7.18 (3.00)	-5.57 (3.77)
		中央値	-3.50	-8.00	-4.00	-5.50	-7.25	-6.00
		最小値,最大値	-17.5, 1.5	-13.0, -4.5	-10.5, 6.0	-12.0, 4.0	-11.0, -1.0	-12.5, 0.5
Week 4	8時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-1.23 (3.39)	-7.83 (2.51)	-2.41 (3.95)	-3.93 (3.52)	-7.82 (3.34)	-6.30 (4.66)
		中央値	-1.50	-8.50	-3.00	-3.50	-8.50	-7.50
		最小値,最大値	-6.0, 5.5	-13.5, -3.5	-12.0, 3.5	-11.5, 0.0	-14.0, -1.5	-12.0, 4.0
	10時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-2.53 (3.04)	-8.13 (2.45)	-3.29 (3.04)	-5.90 (3.81)	-7.93 (2.58)	-6.90 (2.97)
		中央値	-2.00	-8.00	-3.00	-5.00	-8.00	-6.50
		最小値,最大値	-9.0, 2.0	-13.5, -4.5	-10.0, 2.0	-12.0, 1.5	-13.0, -4.0	-14.0, -3.0
	12時	n	15	15	17	14	14	15
		平均値（標準偏差）	-1.57 (3.14)	-7.67 (2.94)	-3.47 (3.51)	-4.71 (3.71)	-6.82 (2.80)	-5.57 (3.64)
		中央値	-1.00	-8.00	-3.00	-4.25	-7.00	-6.50
		最小値,最大値	-7.5, 3.0	-12.0, -2.5	-8.5, 2.0	-13.5, 1.0	-13.0, -3.0	-10.5, 4.0
	16時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-2.43 (4.26)	-7.43 (3.34)	-3.29 (4.16)	-3.80 (3.64)	-7.00 (2.12)	-5.20 (3.75)
		中央値	-1.50	-7.00	-3.00	-4.00	-7.25	-5.50
		最小値,最大値	-15.0, 2.5	-16.5, -2.5	-10.5, 5.0	-11.0, 3.0	-10.5, -2.5	-10.0, 6.0

添付資料 5.3.5.1-3　Table 14.2.1.2 より引用

iv) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量

Week 1、Week 2 及び Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量を表 2.7.6.6-10 に示した。

Week 1 における 0.002% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は-7.57 ±2.25 mmHg であり、0.005% ラタノプロスト点眼液群 (-6.25±2.03 mmHg) を含むいずれの群よりも大きかった。

Week 2 における 0.005% ラタノプロスト点眼液群の平均日中眼圧変化量は-7.97±2.11 mmHg であり、0.002% DE-117 点眼液群 (-7.64±2.60 mmHg) に比べ大きかった。

Week 4 における 0.005% ラタノプロスト点眼液群の平均日中眼圧変化量は-7.77±1.93 mmHg であり、0.002% DE-117 点眼液群 (-7.39±2.21 mmHg) に比べ大きかった。

すべての規定来院日において 0.002% DE-117 点眼液の平均日中眼圧変化量は DE-117 点眼液群の中で最大であった。なお、0.0003% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化量は Week 1 及び Week 2 においてはプラセボ点眼液群と同程度であったが、Week 4 においてはプラセボ点眼液群よりも優れた眼圧下降作用を示した。

表 2.7.6.6-10. ベースラインからの日中眼圧変化量 (Week 1、Week 2、Week 4)

来院日	眼圧変化量 (mmHg)	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)
Week 1	n	15	13	17	14	14	15
	平均値（標準偏差）	-3.52 (4.18)	-6.25 (2.03)	-3.13 (3.43)	-4.68 (3.72)	-7.57 (2.25)	-6.61 (2.39)
	中央値	-2.25	-6.37	-1.88	-4.56	-7.38	-7.00
	最小値,最大値	-14.3, 1.9	-8.8, -1.3	-11.3, 3.6	-10.9, 3.8	-11.9, -4.5	-10.5, -0.9
Week 2	n	15	15	17	15	14	15
	平均値（標準偏差）	-3.47 (4.10)	-7.97 (2.11)	-3.59 (3.26)	-5.18 (3.55)	-7.64 (2.60)	-6.62 (3.05)
	中央値	-3.13	-7.75	-2.62	-5.13	-7.44	-6.00
	最小値,最大値	-13.5, 4.1	-12.0, -4.6	-11.1, 1.3	-11.8, 2.0	-12.4, -3.4	-11.9, -1.1
Week 4	n	15	15	17	14	14	15
	平均値（標準偏差）	-1.94 (2.90)	-7.77 (1.93)	-3.12 (3.30)	-4.59 (3.21)	-7.39 (2.21)	-5.99 (2.94)
	中央値	-1.13	-7.38	-2.63	-4.38	-7.81	-6.38
	最小値,最大値	-8.6, 2.4	-10.9, -5.3	-9.9, 2.6	-11.1, 1.3	-11.0, -3.1	-10.4, 0.5

添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.2.2.2 より引用

v) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率

Week 1、Week 2 及び Week 4 の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率を表 2.7.6.6-11 に示した。

Week 1 のすべての眼圧測定時点において 0.002% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化率は、0.005% ラタノプロスト点眼液群を含むいずれの群よりも大きく、0.002% DE-117 点眼液群が最大の平均眼圧変化率（平均値±標準偏差）を示したのは、10 時及び 12 時の眼圧測定時点（それぞれ-31.01±11.55%及び-31.17±10.62%）であった。

Week 2 のすべての眼圧測定時点において、0.002% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化率は他の DE-117 点眼液群に比べ大きく、12 時の眼圧測定において 0.005% ラタノプロスト点眼液群を上回った。0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との平均眼圧変化率の群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群）は-1.41～2.55%であった。

Week 4 のすべての眼圧測定時点において、0.002% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化率は他の DE-117 点眼液群に比べ大きかった。8 時及び 16 時の眼圧測定において、0.002% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化率は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比べ大きく、群間差は 0.19 及び 0.40%であった。12 時の眼圧測定において、0.005% ラタノプロスト点眼液群の平均眼圧変化率は 0.002% DE-117 点眼液群に比べ 3.12%大きかった。

表 2.7.6.6-11.ベースラインからの眼圧変化率 (Week 1、Week 2、Week 4)

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)
Week 1	8時	n	15	13	17	14	14	15
		平均値（標準偏差）	-13.36 (17.51)	-23.90 (6.57)	-7.72 (11.81)	-17.51 (16.24)	-29.76 (10.47)	-24.19 (11.79)
		中央値	-6.90	-24.00	-5.90	-15.80	-31.25	-23.80
		最小値,最大値	-50.0, 8.7	-34.3, -12.0	-30.4, 8.7	-41.7, 15.7	-53.7, -11.5	-43.8, -4.2
	10時	n	15	13	17	14	14	15
		平均値（標準偏差）	-15.13 (16.47)	-24.38 (9.86)	-13.06 (14.83)	-22.24 (17.56)	-31.01 (11.55)	-27.91 (9.35)
		中央値	-13.60	-26.80	-11.80	-22.50	-31.30	-27.30
		最小値,最大値	-51.0, 20.8	-37.9, 0.0	-41.7, 12.7	-46.2, 12.2	-48.2, -4.3	-42.9, -1.9
	12時	n	15	13	17	14	14	15
		平均値（標準偏差）	-8.89 (21.06)	-22.38 (11.52)	-15.59 (16.05)	-16.09 (14.71)	-31.17 (10.62)	-25.27 (13.82)
		中央値	-8.30	-24.40	-15.20	-17.80	-27.55	-26.10
		最小値,最大値	-55.6, 39.1	-40.4, -2.2	-42.9, 23.1	-37.5, 20.8	-50.0, -18.4	-45.8, 0.0
	16時	n	15	13	17	14	14	15
		平均値（標準偏差）	-16.33 (16.77)	-26.22 (13.77)	-14.38 (16.85)	-19.42 (18.90)	-28.22 (8.56)	-24.25 (11.14)
		中央値	-13.60	-30.80	-13.60	-18.90	-29.65	-26.90
		最小値,最大値	-59.3, 6.4	-41.7, 6.8	-43.8, 20.8	-50.0, 19.6	-42.0, -11.4	-41.7, 1.9

表 2.7.6.6-11. .ベースラインからの眼圧変化率 (Week 1、Week 2、Week 4) （続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)
Week 2	8時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-11.58 (16.03)	-29.61 (8.70)	-12.01 (13.52)	-20.33 (14.10)	-28.90 (10.98)	-21.85 (12.49)
		中央値	-11.50	-30.40	-11.50	-20.80	-28.55	-20.80
		最小値,最大値	-37.5, 31.0	-50.0, -16.3	-43.8, 6.3	-37.9, 2.0	-49.0, -11.5	-44.3, 10.2
	10時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-14.76 (16.10)	-31.62 (11.46)	-12.04 (12.38)	-20.77 (17.82)	-31.10 (12.98)	-29.02 (11.61)
		中央値	-13.00	-34.50	-9.80	-23.40	-29.05	-26.40
		最小値,最大値	-53.1, 8.0	-50.0, -13.3	-41.7, 2.1	-43.1, 16.7	-57.7, -13.6	-55.2, -13.8
	12時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-10.26 (19.29)	-30.27 (11.89)	-17.44 (15.14)	-19.66 (12.50)	-31.68 (11.30)	-27.21 (15.40)
		中央値	-7.10	-30.80	-9.60	-19.60	-33.40	-30.00
		最小値,最大値	-55.6, 17.4	-46.7, -2.2	-47.8, 1.9	-40.4, 4.3	-54.7, -10.6	-47.2, -2.0
	16時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-16.65 (17.75)	-32.75 (9.92)	-16.43 (16.97)	-21.46 (16.96)	-30.20 (12.13)	-23.10 (15.17)
		中央値	-13.20	-33.30	-18.00	-24.40	-30.25	-26.90
		最小値,最大値	-59.3, 6.0	-50.0, -18.0	-46.7, 25.0	-46.7, 17.4	-47.8, -4.5	-47.2, 1.9
Week 4	8時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-5.14 (12.10)	-29.05 (7.33)	-9.49 (14.53)	-15.01 (12.48)	-29.24 (10.87)	-22.57 (15.57)
		中央値	-5.70	-30.00	-12.50	-14.90	-31.20	-28.10
		最小値,最大値	-21.2, 17.5	-40.3, -14.3	-37.5, 12.0	-39.7, 0.0	-41.2, -6.3	-40.0, 14.3
	10時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-9.73 (11.92)	-32.25 (9.09)	-13.44 (11.92)	-22.36 (13.42)	-31.86 (9.03)	-26.10 (9.90)
		中央値	-6.90	-32.70	-12.80	-21.30	-30.60	-25.00
		最小値,最大値	-33.3, 8.3	-52.9, -19.2	-33.3, 8.5	-40.0, 6.3	-46.4, -17.4	-48.3, -10.3
	12時	n	15	15	17	14	14	15
		平均値（標準偏差）	-6.05 (12.00)	-30.53 (10.95)	-14.31 (14.15)	-19.02 (13.37)	-27.41 (9.83)	-21.23 (14.40)
		中央値	-4.20	-33.30	-12.50	-18.10	-28.15	-24.40
		最小値,最大値	-31.3, 11.3	-46.2, -11.1	-37.0, 8.3	-50.0, 3.8	-46.4, -13.3	-43.8, 18.2
	16時	n	15	15	17	15	14	15
		平均値（標準偏差）	-9.49 (15.37)	-29.17 (10.68)	-13.79 (17.52)	-15.69 (14.62)	-29.57 (8.30)	-21.69 (15.15)
		中央値	-6.00	-29.20	-12.80	-17.00	-30.40	-25.00
		最小値,最大値	-50.8, 10.2	-51.6, -10.9	-46.7, 20.8	-39.3, 13.0	-42.0, -11.4	-43.5, 23.1

添付資料 5.3.5.1-3　Table 14.2.1.3 より引用

vi) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率

Week 1、Week 2 及び Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率を表 2.7.6.6-12 に示した。

Week 1 における 0.002% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧変化率（平均値±標準偏差）は-30.26±7.34%であり、0.005% ラタノプロスト点眼液群 (-24.40±7.44%) を含むいずれの群よりも大きかった。

Week 2 における 0.005% ラタノプロスト点眼液群の平均日中眼圧変化率は-31.29±8.04%であり、0.002% DE-117 点眼液群 (-30.64±9.50%) に比べ 0.65%大きかった。

Week 4 における 0.005% ラタノプロスト点眼液群の平均日中眼圧変化率は-30.49±7.03%であり、0.002% DE-117 点眼液群 (-29.66±8.11%) に比べ 0.83%大きかった。

また、Week 4 における 0.0003%、0.001%及び 0.002% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧変化率はそれぞれ-12.84±12.91、-18.18±11.81 及び-29.66±8.11%であり、本濃度範囲における用量反応性が認められた。

表 2.7.6.6-12.ベースラインからの日中眼圧変化率 (Week 1、Week 2、Week 4)

来院日	眼圧変化率 (%)	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)
Week 1	n	15	13	17	14	14	15
	平均値（標準偏差）	-13.67 (15.88)	-24.40 (7.44)	-12.76 (13.17)	-19.04 (15.07)	-30.26 (7.34)	-25.59 (8.75)
	中央値	-9.60	-25.70	-7.40	-18.20	-30.35	-27.20
	最小値,最大値	-54.3, 7.2	-32.5, -5.2	-38.3, 13.5	-43.7, 15.2	-40.9, -20.1	-37.3, -3.4
Week 2	n	15	15	17	15	14	15
	平均値（標準偏差）	-13.37 (15.56)	-31.29 (8.04)	-14.63 (12.60)	-20.69 (13.67)	-30.64 (9.50)	-25.55 (11.07)
	中央値	-11.30	-31.60	-10.80	-19.80	-30.35	-24.20
	最小値,最大値	-51.4, 16.2	-46.6, -19.2	-37.9, 4.7	-41.0, 8.1	-50.8, -14.6	-43.0, -4.4
Week 4	n	15	15	17	14	14	15
	平均値（標準偏差）	-7.63 (10.88)	-30.49 (7.03)	-12.84 (12.91)	-18.18 (11.81)	-29.66 (8.11)	-23.17 (10.71)
	中央値	-4.50	-30.60	-11.20	-17.95	-30.00	-25.10
	最小値,最大値	-32.8, 8.2	-42.2, -20.0	-33.6, 9.7	-38.9, 5.1	-39.8, -13.5	-37.6, 1.9

添付資料 5.3.5.1-3　Table 14.2.2.3 より引用

（5） 安全性

1） 有害事象

有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.6.6-13 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.6-14 及び表 2.7.6.6-15 に示した。

有害事象の発現頻度は、0.0003%、0.001%、0.002%及び 0.003% DE-117 点眼液群の合計で 27.9%（17/61 例）、0.005% ラタノプロスト点眼液群で 6.7%（1/15 例）、プラセボ点眼液群で 13.3%（2/15 例）であり、DE-117 点眼液群で最も有害事象の発現頻度が高かった。

0.0003%、0.001%、0.002%及び 0.003% DE-117 点眼液群の合計で高頻度（3%以上）に認められた有害事象は、結膜充血 11.5%（7/61 例）、眼充血 8.2%（5/61 例）、羞明 6.6%（4/61 例）、眼痛 3.3%（2/61 例）及び点状角膜炎 3.3%（2/61 例）であった。点状角膜炎以外の事象はいずれも治験薬との因果関係ありと判断され、重症度はいずれも軽度であった。充血、羞明及び眼痛の発現頻度は、DE-117 点眼液の高濃度群（0.002%群及び 0.003%群）において高かった一方で低濃度群（0.0003%群及び 0.001%群）においては 0.001%群における結膜充血（1 例）を除き発現はなかったことから、これらの事象の用量依存的な増加が示唆された。眼以外の有害事象については 0.002% DE-117 点眼液群において胸痛、せつ及び節足動物刺傷がそれぞれ 7.1%（1/14 例）認められたのみであった。

重篤有害事象及び治験の有害事象による中止はなかった。

表 2.7.6.6-13.有害事象及び副作用の発現頻度概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 合計 (N=61)
有害事象	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	9 (64.3%)	7 (46.7%)	17 (27.9%)
副作用	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	6 (42.9%)	5 (33.3%)	12 (19.7%)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0	0
眼の有害事象	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	7 (50.0%)	7 (46.7%)	15 (24.6%)
副作用	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	6 (42.9%)	5 (33.3%)	12 (19.7%)
眼以外の有害事象	0	0	0	0	3 (21.4%)	0	3 (4.9%)

添付資料 5.3.5.1-3　Table 14.3.1.5 より引用

表 2.7.6.6-14.有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 合計 (N=61)
眼障害	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	7 (50.0%)	7 (46.7%)	15 (24.6%)
結膜充血	0	0	0	1 (6.7%)	2 (14.3%)	4 (26.7%)	7 (11.5%)
眼充血	0	0	0	0	2 (14.3%)	3 (20.0%)	5 (8.2%)
羞明	0	0	0	0	2 (14.3%)	2 (13.3%)	4 (6.6%)
眼痛	0	0	0	0	2 (14.3%)	0	2 (3.3%)
点状角膜炎	0	0	0	0	1 (7.1%)	1 (6.7%)	2 (3.3%)
眼の異常感	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (1.6%)
眼乾燥	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)
眼そう痒症	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (1.6%)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (1.6%)
眼瞼痛	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (1.6%)
流涙増加	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (1.6%)
眼部不快感	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)
眼刺激	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
光視症	1 (6.7%)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	2 (14.3%)	0	2 (3.3%)
胸痛	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)
滴下投与部位痛	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)
せつ	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)
節足動物刺傷	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 16.0.
添付資料 5.3.5.1-3　Table 14.3.1.1.1 より引用

表 2.7.6.6-15. 副作用の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ (N=15)	ラタノプロスト (N=15)	DE-117 0.0003% (N=17)	DE-117 0.001% (N=15)	DE-117 0.002% (N=14)	DE-117 0.003% (N=15)	DE-117 合計 (N=61)
眼障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	6 (42.9%)	5 (33.3%)	12 (19.7%)
結膜充血	0	0	0	1 (6.7%)	2 (14.3%)	4 (26.7%)	7 (11.5%)
眼充血	0	0	0	0	2 (14.3%)	3 (20.0%)	5 (8.2%)
羞明	0	0	0	0	2 (14.3%)	2 (13.3%)	4 (6.6%)
眼痛	0	0	0	0	2 (14.3%)	0	2 (3.3%)
眼の異常感	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (1.6%)
眼乾燥	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)
眼そう痒症	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (1.6%)
流涙増加	0	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (1.6%)
眼部不快感	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)
眼刺激	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)
滴下投与部位痛	0	0	0	0	1 (7.1%)	0	1 (1.6%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 16.0.
添付資料 5.3.5.1-3　Table 14.3.1.3.1 より引用

Confidential

2） 眼科的検査（眼の自覚症状、瞳孔径、矯正視力、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚、眼底検査）

ベースラインからの各眼科的パラメータの変動の評価より、特筆すべき安全性情報は同定されなかった。

2.7.6.6.3 結論

0.0003%、0.001%、0.002%及び 0.003%DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、28 日間点眼）は原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において 0.0003%～0.002%の濃度範囲における用量反応性が認められ、0.002%付近の濃度で眼圧下降作用が頭打ちになることが示唆された。また、0.002% DE-117 点眼液は 0.005% ラタノプロスト点眼液群と同程度の眼圧下降作用を示した。安全性については、0.0003%から 0.003%の濃度範囲における忍容性が確認された。

2.7.6.7 後期第Ⅱ相試験（33-003）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-4

治験の表題：A Phase IIb, Randomized, Observer-Masked, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Assessing the Safety and Efficacy of DE-117 Ophthalmic Solution Compared with Latanoprost Ophthalmic Solution, 0.005% in Subjects with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension – SEE Study	
治験責任医師：[redacted] 他計 15 名	
治験実施施設：[redacted] 他計 15 医療機関	
公表文献：なし	
治験期間：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ：後期第Ⅱ相

2.7.6.7.1 治験方法の概略

（1） 目的

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象として DE-117 点眼液（0.0012%、0.0016%、0.002%、0.0025%及び 0.003%）の安全性及び有効性を、0.005% ラタノプロスト点眼液を対照に検討する。また、DE-117 点眼液の用量反応性についても検討する。

（2） 治験方法

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 6～28 日間以上の Washout 期間の後、無作為に 6 群（0.0012%、0.0016%、0.002%、0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群並びに 0.005% ラタノプロスト点眼液群）に割付け、治療期として評価者盲検下で 1 回 1 滴、1 日 1 回、90 日間両眼点眼し DE-117 点眼液の安全性、有効性及び用量反応性を検討した。

（3） 被験者数

目標症例数：180 例（各群 30 例）

（4） 診断及び主な組入れ基準

1） 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

2） 主な選択基準

Visit 1

1. 年齢：18 歳以上
2. 両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症
3. 両眼の最高矯正視力がそれぞれ+0.60 logMAR 以上
4. 両眼の中心角膜厚が 480 μm 以上 600 μm 以下
5. 両眼の隅角が Shaffer の分類で 2 以上

Visit 2

6. 少なくともいずれか一方の眼圧が朝 8 時の測定時点において 22 mmHg 以上 35 mmHg 以下、かつその眼の眼圧がすべての測定時点において 22 mmHg 以上 35 mmHg 以下

3） 主な除外基準

1. 従来の薬物療法への抵抗性が知られている偽落屑・色素等を伴う原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断されている
2. Visit 2 のいずれかの測定時点において、いずれかの眼の眼圧が 36 mmHg 以上
3. Wait/Washout 期間中に進行の恐れのある高度の緑内障（例えば C/D 比が 0.80 を超える、高度の視野障害を有する等）を有する
4. 高度の視野障害を有する又は 12 ヵ月以内に視野障害が進行した
5. 緑内障に対する観血的手術（レーザー治療を含む）の既往を有する
6. Visit 1 開始前 90 日以内及び Visit 2 までに前眼部又は内眼の手術（緑内障以外）の既往を有する
7. 圧平眼圧計による正確な眼圧測定を妨げる可能性のある何らかの角膜の異常又はその他の疾患を有する
8. 活動性の外眼部疾患、眼あるいは眼瞼の炎症、感染症を有する（軽度の慢性眼瞼炎は可）
9. 再発性、特発性又は続発性角膜びらん症候群の既往を有する
10. 虹彩炎、ぶどう膜炎の既往あるいは角膜炎症性疾患又はウイルス感染を有する
11. 網膜剥離、増殖性の糖尿病網膜症の既往あるいは治験期間中に進行の恐れのある網膜疾患を有する
12. 水晶体後嚢が欠損している
13. 重度の黄斑浮腫を有する

14. Visit 1 開始前 30 日以内にステロイド製剤を使用した
15. Visit 2 開始 1 週間前から治験期間中を通じて、コンタクトレンズの装用を必要とする
16. コントロール不良の慢性疾患（例えば、循環器疾患、高血圧、糖尿病）又は治験に影響を及ぼす重度の疾患を有する
17. 妊婦、授乳中、妊娠している可能性がある女性
18. アルコール又は薬物の乱用

（5） 投与方法

1） 治験薬剤

0.0012% DE-117 点眼液（製造番号：C019501）

0.0016% DE-117 点眼液（製造番号：C019601）

0.002% DE-117 点眼液（製造番号：C019701）

0.0025% DE-117 点眼液（製造番号：C019801）

0.003% DE-117 点眼液（製造番号：C019901）

0.005% ラタノプロスト点眼液（製造番号：LAB8L-32）

2） 用法・用量

1 回 1 滴、1 日 1 回（20 時）、両眼点眼

3） 投与期間

90 日間

4） 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1. 検査・観察スケジュール

	Visit 1 Screening	Washout	Visit 2 Baseline (Day 1)	Visit 3 Day 8 (Day 8±1)	Visit 4 Day 15 (Day 15±2)	Visit 5 Day 31 (Day 31±2)	Visit 6 Day 61 (Day 61±3)	Visit 7 Day 91 (Day 91±3) / 中止時
文書同意の取得	X[4]							
選択/除外基準の確認	X		X					
被験者背景	X							
併用薬の確認	X		X	X	X	X	X	X
点眼遵守状況				X	X	X	X	X
有害事象			X	X	X	X	X	X
妊娠検査[1]	X		X					X
眼の自覚症状	X		X	X	X	X	X	X
瞳孔径測定	X		X	X	X	X	X	X
視野検査	X		X	X	X	X	X	X
虹彩色・睫毛・眼瞼			X			X	X	X
細隙灯顕微鏡検査[2]/眼圧測定	X		8 AM, 10 AM, 12 PM, 4 PM, 6 PM	8 AM, 10 AM, 12 PM, 4 PM	8 AM, 10 AM, 12 PM, 4 PM	8 AM, 10 AM, 12 PM, 4 PM	8 AM, 10 AM, 12 PM, 4 PM	8 AM, 10 AM, 12 PM, 4 PM, 6 PM
中心角膜厚測定	X		X			X	X	X
隅角検査[3]	X							
視野検査[3]	X							
眼底検査	X					X		X
PGx 採血				X[5]				
治験薬配布			X			X	X	
治験薬回収						X	X	X

1. すべての妊娠可能な女性に実施する
2. 細隙灯顕微鏡検査は各眼圧測定前に実施する
3. 3 ヵ月以内に実施していない場合に実施する
4. 本治験の参加及び生体試料を将来遺伝薬理学的研究に利用することへの同意を Visit 1 で取得する
5. Visit 3, 4, 5, 6, 又は 7 で採血を実施する

Confidential

5） 併用薬及び併用療法

i) 併用禁止薬及び併用禁止療法

以下の薬剤（一般用医薬品を含む）の使用及び非薬物療法は禁止した。

- Visit 1 以降のすべての眼局所投与製剤の使用
- すべての眼圧下降剤の使用は中止し、Visit 2 までに以下の Wait/Washout 期間を終了していること
  - β 遮断薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 4 週間
  - プロスタグランジン関連薬‥‥‥‥ 4 週間
  - α 作動薬‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥4 週間
  - 炭酸脱水酵素阻害薬‥‥‥‥‥‥‥‥ 6 日間
  - 縮瞳剤‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 6 日間
- Visit 1 以降の眼圧又は本治験結果に影響を及ぼす可能性のある長期投与される治療薬の使用
- Visit 1 開始前 30 日以内及び治験期間中のステロイド製剤（全身、眼又は眼周囲）の使用
- 治験期間中のステロイド製剤（吸入又は経鼻）の使用。
- Visit 2 の 1 週間前より治験期間を通じてのコンタクトレンズ装用
- 眼に対するレーザー治療及び観血的手術
- Visit 1 の前 30 日以内の、医師主導治験を含む他の臨床試験への参加

ii) 併用可能薬及び併用可能療法

本治験の評価に影響せず、被験者にとって必要な治療は、治験責任医師の判断で実施可能とした。但し、可能な限り、薬物療法の内容の変更は行わないこととした。

（6） 評価基準

1） 有効性

i) 主要評価項目

- Month 3 (Day 91) の各眼圧測定時点における平均眼圧
- Month 3 (Day 91) における平均日中眼圧

Confidential

ii) 副次評価項目

- Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 及び Month 2 (Day 61) の各眼圧測定時点における平均眼圧
- Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 及び Month 2 (Day 61) における平均日中眼圧
- Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 、Month 2 (Day 61) 及び Month 3 (Day 91) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量
- Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 、Month 2 (Day 61) 及び Month 3 (Day 91) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量
- Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 、Month 2 (Day 61) 及び Month 3 (Day 91) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率
- Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 、Month 2 (Day 61) 及び Month 3 (Day 91) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率

2） 安全性

- 有害事象
- 眼の自覚症状
- 瞳孔径
- 矯正視力
- 細隙灯顕微鏡検査
- 中心角膜厚
- 眼底所見
- 虹彩色
- 睫毛
- 眼瞼

（7） 統計手法

1） 解析対象集団

i) 有効性解析対象集団

FAS を有効性（眼圧下降効果）の検討に採用した。

FAS：治験薬を少なくとも 1 回点眼し、有効性評価眼についてベースライン (Day 1) 及びその後に少なくとも 1 回の検査日の眼圧測定値が利用できる被験者

ii) 安全性解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回点眼した被験者の集団とした。

2） 有効性の解析

有効性の解析は有効性評価眼を対象に行った。有効性評価眼は Day 1 の日中眼圧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眼とした。

i) 主要評価項目

Month 3 (Day 91) における各眼圧測定時点の眼圧及び日中眼圧について記述統計量を示した。

ii) 副次評価項目

各規定来院日における各眼圧測定時点の眼圧変化量及び眼圧変化率並びに日中眼圧変化量及び日中眼圧変化率について記述統計量を示した。また、記述統計量を用いて用量反応性について評価した。

3） 安全性の解析

1) 有害事象

治験期間中に発現した有害事象及び副作用について、各事象の発現例数と発現率を集計した。なお、症例報告書に記載された全ての有害事象は、MedDRA (Ver.16.0) の適切な下層語 (LLT) に読み替え、基本語 (PT) と器官別大分類 (SOC) で表示した。

2) 眼科的検査（眼の自覚症状、瞳孔径、矯正視力、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚、眼底所見、虹彩色、睫毛、眼瞼）

データの特性に応じ、各 Visit について測定値とベースラインからの変化について記述統計量で示した。

2.7.6.7.2 結果の要約

(1) 被験者の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.7-2 に示した。

6 群で計 184 例が無作為に割付けられた。最初の症例は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に無作為に割付けられ、最終の症例の観察は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

治験中止例は 11 例で、治験完了例は 173 例であった。

表 2.7.6.7-2. 症例の内訳

	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=30)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)	DE-117 合計 (N=152)	合計 (N=184)
Intention-to-Treat Population (ITT)	32 (100%)	32 (100%)	30 (100%)	29 (100%)	30 (100%)	31 (100%)	152 (100%)	184 (100%)
安全性解析対象集団	32 (100%)	32 (100%)	29 (96.7%)	29 (100%)	30 (100%)	31 (100%)	151 (99.3%)	183 (99.5%)
最大の解析対象集団 (FAS)	32 (100%)	32 (100%)	29 (96.7%)	29 (100%)	30 (100%)	31 (100%)	151 (99.3%)	183 (99.5%)
治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS)	31 (96.9%)	30 (93.8%)	29 (96.7%)	29 (100%)	29 (96.7%)	31 (100%)	148 (97.4%)	179 (97.3%)
治験完了例	31 (96.9%)	29 (90.6%)	29 (96.7%)	27 (93.1%)	28 (93.3%)	29 (93.5%)	142 (93.4%)	173 (94.0%)
中止例	1 (3.1%)	3 (9.4%)	1 (3.3%)	2 (6.9%)	2 (6.7%)	2 (6.5%)	10 (6.6%)	11 (6.0%)
有害事象	0	2 (6.3%)	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	6 (3.9%)	6 (3.3%)
効果不十分	0	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	2 (1.3%)	2 (1.1%)
被験者都合	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
治験実施計画書逸脱	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
その他	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)

添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.1.1 より引用

(2) 解析対象集団

有効性解析は FAS を対象として実施した。

安全性解析は安全性解析対象集団を対象として実施した。

有効性解析対象集団（FAS、PPS）及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.7-2 に示した。なお、表 2.7.6.7-3 に示す 5 症例を PPS より除外した。また、被験者識別コード 504-1143 については、安全性解析対象からも除外した。

表 2.7.6.7-3. 症例の取扱い

被験者識別コード	治験薬	年齢/性別	解析対象	除外理由
063-1095	0.0012%	6[redacted]/男	FAS	併用禁止薬/併用禁止療法の使用
095-1022	0.0025%	5[redacted]/女	FAS	併用禁止薬/併用禁止療法の使用
128-1042	0.0012%	7[redacted]/男	FAS	併用禁止薬/併用禁止療法の使用
182-1181	ラタノプロスト	6[redacted]/女	FAS	不適格な被験者の割付
504-1143	0.0016%	7[redacted]/女		ベースライン後に利用可能な眼圧データなし

添付資料 5.3.5.1-4　Appendix 16.2.3 より引用

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7-4 に示す。いずれの背景因子に関しても、特筆すべき群間の不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.7-4. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (ITT)

	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=30)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)	合計 (N=184)
割付け時の年齢（歳）							
n	32	32	30	29	30	31	184
平均値（標準偏差）	62.7 (12.3)	63.0 (13.0)	66.7 (9.3)	63.7 (13.1)	65.3 (10.7)	65.4 (10.0)	64.5 (11.4)
中央値	67.0	65.0	67.5	68.0	65.0	66.0	66.0
最小値,最大値	33, 77	27, 84	49, 87	33, 80	39, 84	31, 82	27, 87
年齢群（歳）							
<65	13 (40.6%)	15 (46.9%)	13 (43.3%)	13 (44.8%)	13 (43.3%)	12 (38.7%)	79 (42.9%)
>=65	19 (59.4%)	17 (53.1%)	17 (56.7%)	16 (55.2%)	17 (56.7%)	19 (61.3%)	105 (57.1%)
性別							
女	20 (62.5%)	17 (53.1%)	23 (76.7%)	17 (58.6%)	15 (50.0%)	11 (35.5%)	103 (56.0%)
男	12 (37.5%)	15 (46.9%)	7 (23.3%)	12 (41.4%)	15 (50.0%)	20 (64.5%)	81 (44.0%)
人種							
白人	22 (68.8%)	21 (65.6%)	19 (63.3%)	22 (75.9%)	20 (66.7%)	24 (77.4%)	128 (69.6%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	8 (25.0%)	10 (31.3%)	10 (33.3%)	6 (20.7%)	10 (33.3%)	4 (12.9%)	48 (26.1%)
アジア人	0	1 (3.1%)	1 (3.3%)	1 (3.4%)	0	2 (6.5%)	5 (2.7%)
その他/多民族	2 (6.3%)	0	0	0	0	1 (3.2%)	3 (1.6%)
民族							
非ヒスパニック/非ラテン	26 (81.3%)	25 (78.1%)	25 (83.3%)	22 (75.9%)	24 (80.0%)	24 (77.4%)	146 (79.3%)
ヒスパニック/ラテン	6 (18.8%)	7 (21.9%)	5 (16.7%)	7 (24.1%)	6 (20.0%)	7 (22.6%)	38 (20.7%)
虹彩色							
茶	16 (50.0%)	22 (68.8%)	21 (70.0%)	16 (55.2%)	19 (63.3%)	18 (58.1%)	112 (60.9%)
青/灰	6 (18.8%)	5 (15.6%)	4 (13.3%)	7 (24.1%)	3 (10.0%)	7 (22.6%)	32 (17.4%)
緑 – 茶	3 (9.4%)	3 (9.4%)	1 (3.3%)	2 (6.9%)	5 (16.7%)	0	14 (7.6%)
青/灰 薄茶	2 (6.3%)	0	0	2 (6.9%)	1 (3.3%)	3 (9.7%)	8 (4.3%)
緑	1 (3.1%)	2 (6.3%)	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)	2 (6.5%)	7 (3.8%)
緑 薄茶	1 (3.1%)	0	2 (6.7%)	1 (3.4%)	1 (3.3%)	0	5 (2.7%)
青/灰 – 茶	1 (3.1%)	0	1 (3.3%)	1 (3.4%)	0	1 (3.2%)	4 (2.2%)
黄 – 茶	2 (6.3%)	0	0	0	0	0	2 (1.1%)

添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.1.2 及び Appendix 16.2.4 より引用

Confidential

（4） 有効性

1） 主要評価項目

・ Month 3 (Day 91) の各眼圧測定時点における平均眼圧及び平均日中眼圧

Month 3 の各眼圧測定時点における平均眼圧を表 2.7.6.7-5 に、平均日中眼圧を表 2.7.6.7-6 に示した。

Month 3 の各測定時点において平均眼圧が最低値を示したのは 0.005% ラタノプロスト点眼液群であった。なお、16 時及び 18 時の眼圧測定における、0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との平均眼圧の群間差は 1 mmHg 未満であった。

0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧（平均値±標準偏差）はそれぞれ、19.67±3.02 及び 19.26±3.44 mmHg であり、0.005% ラタノプロスト点眼液群 (18.58±2.59 mmHg) との差異はそれぞれ、1.09 及び 0.68 mmHg であった。

表 2.7.6.7-5. Month 3 の各眼圧測定時点における眼圧 (FAS)

測定時点	眼圧(mmHg)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
8 時	n	31	29	29	27	28	29
	平均値（標準偏差）	19.21 (3.04)	21.81 (3.87)	21.60 (4.72)	20.63 (4.28)	20.39 (4.16)	19.88 (3.51)
	中央値	19.00	21.50	21.00	19.50	20.00	19.00
	最小値,最大値	14.0, 29.0	13.0, 28.0	15.0, 35.5	15.0, 28.0	12.5, 33.0	15.0, 31.5
10 時	n	31	29	29	27	28	29
	平均値（標準偏差）	18.10 (2.62)	20.90 (3.18)	20.45 (4.69)	19.61 (3.67)	19.80 (3.32)	19.78 (4.09)
	中央値	18.00	21.00	20.00	20.00	19.25	18.50
	最小値,最大値	10.0, 23.5	14.0, 26.0	13.0, 36.0	14.0, 28.0	14.5, 32.0	13.0, 29.0
12 時	n	31	29	29	27	28	29
	平均値（標準偏差）	18.76 (2.80)	20.47 (3.29)	20.69 (4.34)	19.13 (4.09)	19.91 (3.30)	19.48 (4.35)
	中央値	19.00	20.50	20.50	19.00	19.25	19.00
	最小値,最大値	12.0, 24.0	12.0, 27.0	15.0, 34.5	11.0, 27.5	14.0, 31.0	12.0, 30.0
16 時	n	31	29	29	27	28	29
	平均値（標準偏差）	18.48 (3.75)	20.66 (3.48)	20.12 (4.40)	19.74 (4.00)	19.30 (3.71)	18.71 (3.74)
	中央値	18.50	21.00	20.00	19.50	19.25	18.00
	最小値,最大値	10.0, 30.0	11.0, 27.0	13.0, 28.5	12.0, 26.5	13.0, 29.0	13.0, 28.0
18 時	n	31	29	29	27	28	29
	平均値（標準偏差）	18.34 (2.93)	20.45 (3.14)	20.59 (5.06)	19.52 (4.01)	18.95 (2.99)	18.45 (3.54)
	中央値	19.00	20.50	20.00	20.00	19.00	18.00
	最小値,最大値	10.0, 22.0	14.0, 28.0	14.0, 36.0	11.0, 26.5	12.5, 28.0	13.0, 28.0

添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.2.1.1 より引用

表 2.7.6.7-6. Month 3 における日中眼圧 (FAS)

日中眼圧 (mmHg)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
n	31	29	29	27	28	29
平均値（標準偏差）	18.58 (2.59)	20.86 (3.06)	20.69 (4.29)	19.73 (3.64)	19.67 (3.02)	19.26 (3.44)
中央値	18.80	21.20	20.30	20.20	19.50	18.50
最小値,最大値	12.1, 25.0	12.8, 26.4	14.4, 32.7	13.2, 26.8	15.1, 30.2	13.6, 29.3

添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.2.2.1 より引用

2） 副次評価項目

i) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 及び Month 2 (Day 61) の各眼圧測定時点の平均眼圧

各規定来院日の各眼圧測定時点の平均眼圧を表 2.7.6.7-7 に示した。

Week 1 のすべての測定時点において 0.003%及び 0.0025% DE-117 点眼液群の平均眼圧は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比べ低値であった。

Week 2 のすべての眼圧測定時点において 0.003% DE-117 点眼液群の平均眼圧は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比して低値であった。

Month 1 の 4 回の眼圧測定のうち 3 時点（8 時、12 時及び 16 時）において、0.003% DE-117 点眼液群の平均眼圧は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比して低値であった。

Month 2 の 4 回の眼圧測定のうち 3 時点（8 時、12 時及び 16 時）において、0.003% DE-117 点眼液群の平均眼圧は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比して低値であった。

表 2.7.6.7-7. 各眼圧測定時点における眼圧 (FAS)

来院日	眼圧測定時点	眼圧 (mmHg)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
ベースライン	8 時	n	32	32	29	29	30	31
		平均値（標準偏差）	26.94 (2.98)	26.31 (2.99)	26.03 (3.27)	26.07 (2.99)	26.72 (3.42)	25.47 (3.08)
		中央値	26.50	26.00	25.50	25.50	25.75	24.50
		最小値,最大値	22.0, 34.0	22.0, 34.0	22.0, 34.0	22.0, 34.0	22.5, 35.0	22.0, 34.0
	10 時	n	32	32	29	29	30	31
		平均値（標準偏差）	25.16 (1.89)	25.02 (2.60)	25.14 (2.98)	25.26 (2.76)	25.48 (3.28)	24.60 (2.49)
		中央値	25.00	24.00	24.00	24.50	24.50	24.00
		最小値,最大値	22.0, 31.0	22.0, 31.0	21.0, 34.0	22.0, 30.0	22.0, 35.0	22.0, 34.0
	12 時	n	32	32	29	29	30	31
		平均値（標準偏差）	24.70 (2.79)	24.66 (1.92)	25.71 (3.24)	25.48 (2.94)	25.73 (3.50)	24.40 (2.11)
		中央値	24.25	24.00	25.00	24.00	24.75	24.00
		最小値,最大値	21.0, 33.5	22.0, 29.5	22.0, 33.0	22.0, 32.0	22.0, 35.0	22.0, 30.0
	16 時	n	32	32	29	29	30	31
		平均値（標準偏差）	24.22 (2.56)	24.75 (2.06)	25.17 (2.97)	24.91 (2.88)	25.02 (3.35)	24.40 (2.18)
		中央値	23.50	24.25	24.00	25.00	24.00	24.00
		最小値,最大値	21.0, 32.5	22.0, 29.5	21.0, 32.0	22.0, 35.0	20.5, 35.0	22.0, 32.0
	18 時	n	32	32	29	29	30	31
		平均値（標準偏差）	24.36 (2.62)	24.61 (2.21)	24.84 (2.87)	25.28 (2.79)	25.15 (3.33)	24.97 (3.01)
		中央値	24.00	24.00	24.00	25.00	24.00	24.00
		最小値,最大値	22.0, 32.0	22.0, 30.5	22.0, 32.0	22.0, 32.0	22.0, 35.0	21.5, 34.0

表 2.7.6.7-7. 各眼圧測定時点における眼圧 (FAS) （続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧 (mmHg)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
Week 1	8 時	n	31	32	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	19.15 (3.87)	19.94 (3.22)	19.41 (4.09)	19.54 (4.54)	18.40 (3.30)	17.86 (3.91)
		中央値	18.50	20.25	19.50	19.00	17.50	16.00
		最小値,最大値	13.0, 28.0	13.0, 26.0	10.0, 30.0	13.0, 32.0	13.0, 25.0	11.5, 25.0
	10 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	18.26 (2.80)	19.29 (3.43)	18.10 (3.06)	18.52 (4.38)	18.14 (3.51)	16.69 (3.74)
		中央値	18.00	19.00	18.00	17.50	18.50	16.50
		最小値,最大値	12.0, 24.0	12.0, 27.0	10.0, 23.5	12.0, 30.0	13.0, 26.0	9.0, 25.0
	12 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	18.34 (3.49)	19.26 (3.54)	18.88 (3.10)	18.25 (4.43)	18.28 (3.79)	17.09 (3.82)
		中央値	17.50	19.00	19.00	17.50	17.50	16.50
		最小値,最大値	10.0, 27.0	12.0, 28.0	14.0, 24.0	11.0, 32.0	13.0, 27.0	9.0, 26.0
	16 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	18.29 (3.14)	18.55 (3.34)	18.95 (3.11)	17.93 (4.46)	17.48 (3.49)	16.41 (2.92)
		中央値	18.00	18.00	19.50	18.00	18.00	16.00
		最小値,最大値	12.0, 26.0	13.0, 27.5	13.0, 26.0	9.0, 31.5	12.0, 29.0	9.0, 23.0
Week 2	8 時	n	31	31	29	29	29	29
		平均値（標準偏差）	18.98 (3.49)	21.29 (3.73)	19.71 (4.11)	20.16 (4.41)	18.45 (3.28)	18.38 (3.50)
		中央値	19.50	21.00	19.00	19.50	18.50	18.00
		最小値,最大値	10.0, 29.0	13.0, 28.0	11.5, 30.0	14.5, 32.5	10.0, 24.0	12.0, 27.0
	10 時	n	31	31	29	29	29	29
		平均値（標準偏差）	18.19 (3.03)	19.76 (3.32)	19.12 (3.10)	19.29 (4.69)	17.97 (3.22)	17.66 (3.86)
		中央値	18.00	19.50	19.00	19.00	18.00	16.50
		最小値,最大値	10.0, 23.0	12.0, 26.0	15.0, 26.0	12.0, 33.0	12.0, 23.0	12.5, 29.0
	12 時	n	31	31	29	29	29	29
		平均値（標準偏差）	17.76 (3.27)	19.44 (3.35)	19.34 (2.79)	19.22 (5.08)	18.16 (3.20)	17.53 (3.22)
		中央値	18.50	19.50	19.50	18.00	18.00	17.00
		最小値,最大値	8.0, 23.0	11.0, 26.0	15.5, 24.0	13.0, 35.5	12.5, 25.0	13.0, 28.0
	16 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	17.60 (2.86)	19.48 (3.33)	19.38 (3.63)	17.80 (3.50)	17.90 (3.63)	16.50 (3.09)
		中央値	19.00	19.00	19.50	16.75	18.00	16.00
		最小値,最大値	9.5, 21.5	12.5, 26.5	9.0, 25.5	13.0, 25.5	11.5, 25.5	11.0, 24.0
Month 1	8 時	n	32	31	29	28	29	30
		平均値（標準偏差）	19.17 (3.40)	20.74 (3.95)	20.95 (4.27)	20.43 (4.62)	19.69 (3.74)	18.60 (4.25)
		中央値	19.75	20.00	21.50	19.50	19.50	17.25
		最小値,最大値	10.0, 27.0	14.0, 30.0	11.0, 31.5	13.0, 31.0	12.0, 29.0	13.0, 28.5
	10 時	n	31	31	29	28	28	30
		平均値（標準偏差）	18.23 (2.91)	19.82 (3.45)	20.38 (3.80)	19.48 (4.10)	18.30 (3.39)	18.35 (4.41)
		中央値	19.00	19.00	21.00	19.00	17.75	17.00
		最小値,最大値	10.0, 23.0	14.0, 26.0	12.0, 30.0	12.0, 28.0	12.0, 28.0	13.0, 29.0
	12 時	n	31	31	29	28	29	30
		平均値（標準偏差）	18.32 (2.75)	19.61 (3.38)	19.86 (3.92)	19.09 (3.60)	19.00 (3.11)	18.18 (4.62)
		中央値	18.00	19.50	19.50	19.00	19.00	17.25
		最小値,最大値	12.0, 22.5	15.0, 27.0	10.0, 26.0	11.5, 26.0	14.0, 30.5	12.0, 32.0
	16 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	17.56 (2.76)	19.47 (3.67)	19.57 (4.28)	19.21 (4.35)	18.59 (4.41)	17.47 (4.16)
		中央値	18.00	18.50	19.00	18.00	18.00	16.00
		最小値,最大値	10.0, 21.5	14.0, 26.5	12.0, 29.0	10.0, 30.0	12.0, 35.0	11.5, 30.0

Confidential

表 2.7.6.7-7. 各眼圧測定時点における眼圧 (FAS) （続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧 (mmHg)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
Month 2	8 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	19.63 (3.66)	20.58 (3.81)	20.76 (3.90)	20.61 (4.47)	20.27 (3.89)	19.14 (2.77)
		中央値	18.75	20.50	21.00	19.50	20.00	19.00
		最小値,最大値	11.5, 30.0	14.0, 29.0	14.0, 30.5	14.0, 30.0	14.5, 31.0	14.0, 28.0
	10 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	18.43 (2.78)	20.95 (3.73)	20.45 (3.85)	19.61 (4.52)	19.77 (4.09)	18.48 (2.83)
		中央値	18.75	21.00	20.50	19.00	19.00	18.00
		最小値,最大値	13.0, 24.5	12.0, 28.0	12.0, 28.5	12.0, 32.0	11.5, 32.0	13.0, 24.0
	12 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	18.70 (3.51)	20.44 (3.58)	20.00 (3.49)	19.98 (4.90)	19.48 (3.76)	18.64 (3.56)
		中央値	18.50	20.50	20.00	18.00	19.00	18.00
		最小値,最大値	10.0, 27.0	14.0, 29.5	13.0, 28.0	11.0, 31.5	13.0, 31.5	12.0, 28.0
	16 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	18.13 (2.97)	19.18 (3.36)	19.78 (3.54)	19.37 (4.37)	19.45 (4.17)	17.60 (3.10)
		中央値	18.25	19.50	19.50	18.00	19.00	17.00
		最小値,最大値	11.0, 25.0	12.0, 26.5	14.0, 26.0	9.0, 27.5	13.0, 35.0	12.5, 24.0
Month 3	8 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	19.21 (3.04)	21.81 (3.87)	21.60 (4.72)	20.63 (4.28)	20.39 (4.16)	19.88 (3.51)
		中央値	19.00	21.50	21.00	19.50	20.00	19.00
		最小値,最大値	14.0, 29.0	13.0, 28.0	15.0, 35.5	15.0, 28.0	12.5, 33.0	15.0, 31.5
	10 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	18.10 (2.62)	20.90 (3.18)	20.45 (4.69)	19.61 (3.67)	19.80 (3.32)	19.78 (4.09)
		中央値	18.00	21.00	20.00	20.00	19.25	18.50
		最小値,最大値	10.0, 23.5	14.0, 26.0	13.0, 36.0	14.0, 28.0	14.5, 32.0	13.0, 29.0
	12 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	18.76 (2.80)	20.47 (3.29)	20.69 (4.34)	19.13 (4.09)	19.91 (3.30)	19.48 (4.35)
		中央値	19.00	20.50	20.50	19.00	19.25	19.00
		最小値,最大値	12.0, 24.0	12.0, 27.0	15.0, 34.5	11.0, 27.5	14.0, 31.0	12.0, 30.0
	16 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	18.48 (3.75)	20.66 (3.48)	20.12 (4.40)	19.74 (4.00)	19.30 (3.71)	18.71 (3.74)
		中央値	18.50	21.00	20.00	19.50	19.25	18.00
		最小値,最大値	10.0, 30.0	11.0, 27.0	13.0, 28.5	12.0, 26.5	13.0, 29.0	13.0, 28.0
	18 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	18.34 (2.93)	20.45 (3.14)	20.59 (5.06)	19.52 (4.01)	18.95 (2.99)	18.45 (3.54)
		中央値	19.00	20.50	20.00	20.00	19.00	18.00
		最小値,最大値	10.0, 22.0	14.0, 28.0	14.0, 36.0	11.0, 26.5	12.5, 28.0	13.0, 28.0

添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.2.1.1 より引用

Confidential

ii) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 及び Month 2 (Day 61) の平均日中眼圧

各規定来院日の平均日中眼圧を表 2.7.6.7-8 に示した。

Week 1 における 0.003%及び 0.0025% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧は、0.005% ラタノプロスト点眼液群に比して低値であった。

Week 2 における 0.003%及び 0.0025% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧は、0.005% ラタノプロスト点眼液群に比して低値であった。

Month 1 における 0.003% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧は、0.005% ラタノプロスト点眼液群に比して低値であった。

Month 2 における 0.003% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧は、0.005% ラタノプロスト点眼液群に比して低値であった。

表 2.7.6.7-8. 日中眼圧 (FAS)

来院日	日中眼圧 (mmHg)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
ベースライン	n	32	32	29	29	30	31
	平均値（標準偏差）	25.08 (2.04)	25.07 (2.08)	25.38 (2.62)	25.40 (2.42)	25.62 (3.05)	24.77 (2.16)
	中央値	24.70	24.65	24.80	25.20	25.00	24.30
	最小値,最大値	22.0, 31.2	22.2, 30.9	22.0, 31.4	22.3, 31.4	22.7, 35.0	22.7, 32.4
Week 1	n	31	32	29	28	29	29
	平均値（標準偏差）	18.51 (2.88)	19.21 (2.91)	18.84 (2.88)	18.56 (4.24)	18.07 (3.13)	17.01 (3.35)
	中央値	18.50	19.06	18.75	18.06	18.00	16.25
	最小値,最大値	13.0, 25.0	13.5, 25.9	12.5, 23.4	11.5, 31.4	13.3, 25.8	9.6, 24.0
Week 2	n	31	31	29	29	29	29
	平均値（標準偏差）	18.13 (2.77)	19.99 (3.12)	19.39 (3.04)	19.26 (4.40)	18.12 (2.93)	17.52 (3.08)
	中央値	19.00	20.13	19.50	18.88	18.00	17.00
	最小値,最大値	9.4, 22.5	12.1, 25.6	13.0, 25.8	13.5, 33.7	11.9, 23.3	13.8, 27.0
Month 1	n	32	31	29	28	29	30
	平均値（標準偏差）	18.23 (2.65)	19.91 (3.32)	20.19 (3.77)	19.55 (3.85)	18.88 (3.23)	18.15 (4.02)
	中央値	18.25	19.75	20.25	18.69	18.13	17.44
	最小値,最大値	10.5, 22.9	14.5, 26.1	12.5, 28.3	13.1, 28.5	13.4, 30.6	13.0, 29.8
Month 2	n	30	31	29	27	28	29
	平均値（標準偏差）	18.73 (2.78)	20.29 (3.27)	20.25 (3.36)	19.89 (4.18)	19.74 (3.72)	18.47 (2.40)
	中央値	18.69	20.50	20.50	19.25	19.38	18.13
	最小値,最大値	11.4, 25.0	13.5, 28.3	13.3, 27.1	12.5, 27.5	13.4, 32.4	13.8, 22.6
Month 3	n	31	29	29	27	28	29
	平均値（標準偏差）	18.58 (2.59)	20.86 (3.06)	20.69 (4.29)	19.73 (3.64)	19.67 (3.02)	19.26 (3.44)
	中央値	18.80	21.20	20.30	20.20	19.50	18.50
	最小値,最大値	12.1, 25.0	12.8, 26.4	14.4, 32.7	13.2, 26.8	15.1, 30.2	13.6, 29.3

添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.2.2.1 より引用

iii) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 、Month 2 (Day 61) 及び Month 3 (Day 91) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量

各規定来院日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を表 2.7.6.7-9 に示した。

Week 1 のすべての測定時点において 0.0025% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化量は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比べ大きかった。

Week 2 のすべての測定時点において 0.0025% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化量は、0.005% ラタノプロスト点眼液群と比べ大きかった。

Month 1 における 0.003%及び 0.0025% DE-117 点眼液群の各測定時点における平均眼圧変化量は、0.005% ラタノプロスト点眼液群と同程度であった。

Month 2 における 0.003%及び 0.0025% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化量は、ほとんどの測定時点で 0.0012%、0.0016%及び 0.002% DE-117 点眼液群に比べ大きかった。また、いずれの眼圧測定時点においても、0.0025% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群との平均眼圧変化量の差異は 1 mmHg 未満であった。

Month 3 の 12 時を除くすべての眼圧測定時点において 0.0025% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化量は他の DE-117 点眼液群に比べ大きかった。

Month 3 の 18 時の測定時点において最大の平均眼圧変化量（平均値±標準偏差）を示したのは 0.0025% DE-117 点眼液群 (-6.30±3.59 mmHg) であり、0.005% ラタノプロスト点眼液群 (6.03±3.28 mmHg) との差異は 0.27 mmHg であった。

Month 3 において DE-117 点眼液のすべての群において、臨床的意義のある眼圧下降効果が認められた。8 時から 18 時にかけての平均眼圧変化量の差は、0.0025% DE-117 点眼液群で 0.002 mmHg (6.32 mmHg から 6.30 mmHg) 、0.005% ラタノプロスト点眼液群で 1.71 mmHg (7.74 mmHg から 6.03 mmHg) であり、0.0025% DE-117 点眼液群の眼圧下降効果は持続性を有することが示された。

表 2.7.6.7-9. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量(FAS)

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量(mmHg)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
Week 1	8 時	n	31	32	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-7.81 (2.97)	-6.38 (3.09)	-6.62 (3.13)	-6.43 (3.59)	-8.43 (4.05)	-7.74 (3.15)
		中央値	-7.50	-7.00	-6.00	-7.00	-8.50	-7.50
		最小値,最大値	-14.0, -1.5	-13.0, 1.0	-15.5, -2.0	-13.5, 2.5	-17.0, 1.0	-15.5, -1.0
	10 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-6.90 (2.97)	-5.81 (3.60)	-7.03 (3.37)	-6.57 (4.03)	-7.33 (3.05)	-7.98 (3.36)
		中央値	-6.50	-6.00	-6.50	-7.00	-8.50	-8.00
		最小値,最大値	-14.0, -1.5	-12.0, 1.5	-14.0, -1.0	-17.0, 4.0	-12.0, 1.5	-15.0, -1.0
	12 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-6.48 (2.74)	-5.39 (3.75)	-6.83 (3.50)	-7.07 (3.60)	-7.48 (4.06)	-7.31 (3.48)
		中央値	-7.00	-5.00	-7.00	-7.00	-8.00	-7.50
		最小値,最大値	-12.0, 0.0	-12.5, 3.0	-15.0, 0.0	-14.0, 1.5	-13.5, 4.5	-13.5, 0.0
	16 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-6.03 (3.31)	-6.23 (3.19)	-6.22 (3.23)	-6.73 (4.02)	-7.57 (3.52)	-8.09 (3.22)
		中央値	-6.50	-6.00	-6.50	-6.75	-8.00	-8.00
		最小値,最大値	-11.5, 2.0	-15.5, -0.5	-13.5, 0.0	-14.0, 5.5	-15.0, -1.5	-16.0, -2.0
Week 2	8 時	n	31	31	29	29	29	29
		平均値（標準偏差）	-7.97 (3.66)	-5.10 (3.70)	-6.33 (3.73)	-5.91 (3.20)	-8.38 (4.27)	-7.22 (2.71)
		中央値	-7.00	-5.00	-6.50	-6.00	-7.00	-6.50
		最小値,最大値	-16.0, 2.0	-13.5, 2.5	-16.0, 1.0	-11.0, 3.0	-16.5, -2.0	-15.0, -1.5
	10 時	n	31	31	29	29	29	29
		平均値（標準偏差）	-6.97 (2.96)	-5.34 (3.49)	-6.02 (2.72)	-5.97 (4.19)	-7.50 (3.04)	-7.02 (3.64)
		中央値	-7.00	-5.50	-5.50	-5.50	-7.50	-7.50
		最小値,最大値	-14.0, -2.0	-11.5, 2.0	-11.0, -2.0	-15.0, 3.5	-12.0, -1.0	-16.0, 2.0
	12 時	n	31	31	29	29	29	29
		平均値（標準偏差）	-7.06 (2.92)	-5.21 (3.50)	-6.36 (3.20)	-6.26 (4.12)	-7.60 (3.00)	-6.86 (2.73)
		中央値	-6.50	-5.00	-7.00	-7.00	-7.50	-7.50
		最小値,最大値	-14.0, -2.5	-12.0, 2.0	-11.5, 0.0	-14.5, 5.0	-14.0, -2.5	-13.0, -2.0
	16 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-6.73 (2.93)	-5.29 (3.18)	-5.79 (3.43)	-7.07 (3.56)	-7.16 (4.44)	-8.00 (2.65)
		中央値	-6.00	-5.50	-5.00	-7.00	-7.00	-7.50
		最小値,最大値	-12.5, -1.0	-13.5, 1.5	-17.0, -1.0	-17.0, 0.0	-15.5, 3.0	-13.0, -3.0
Month 1	8 時	n	32	31	29	28	29	30
		平均値（標準偏差）	-7.77 (3.49)	-5.65 (3.12)	-5.09 (3.56)	-5.52 (3.62)	-6.93 (4.07)	-6.95 (3.96)
		中央値	-7.75	-5.50	-4.50	-5.75	-6.00	-7.25
		最小値,最大値	-14.0, 0.0	-12.0, 1.0	-12.0, 3.0	-12.5, 2.0	-18.0, 0.5	-15.0, 4.0
	10 時	n	31	31	29	28	28	30
		平均値（標準偏差）	-6.94 (2.83)	-5.27 (3.44)	-4.76 (3.20)	-5.63 (3.80)	-7.20 (2.89)	-6.30 (4.09)
		中央値	-7.00	-5.00	-4.00	-5.25	-7.00	-6.50
		最小値,最大値	-14.0, -2.0	-13.5, 0.0	-13.0, 0.5	-16.0, 0.0	-14.0, 0.0	-16.0, 4.5
	12 時	n	31	31	29	28	29	30
		平均値（標準偏差）	-6.50 (2.50)	-5.03 (3.03)	-5.84 (4.06)	-6.21 (2.86)	-6.71 (2.95)	-6.20 (3.95)
		中央値	-6.50	-5.00	-5.50	-6.50	-7.00	-6.75
		最小値,最大値	-12.5, -2.0	-11.5, 1.5	-16.0, 2.0	-12.5, 0.0	-14.0, -2.0	-12.0, 2.0
	16 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-6.76 (2.92)	-5.31 (3.48)	-5.60 (3.50)	-5.66 (3.77)	-6.33 (4.15)	-7.03 (3.61)
		中央値	-6.50	-5.50	-6.00	-5.75	-6.00	-7.50
		最小値,最大値	-14.5, -0.5	-12.0, 1.5	-13.0, 1.0	-13.0, 3.0	-17.0, 2.0	-13.5, 0.5

Confidential

表 2.7.6.7-9. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量(FAS)（続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化量(mmHg)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
Month 2	8 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-7.23 (3.87)	-5.81 (3.28)	-5.28 (3.31)	-5.35 (4.14)	-6.45 (3.70)	-6.12 (2.41)
		中央値	-7.25	-5.50	-5.00	-6.00	-6.00	-6.50
		最小値,最大値	-13.5, 0.0	-14.0, 1.0	-12.5, 1.0	-12.0, 4.0	-13.0, 4.0	-13.0, -2.0
	10 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-6.63 (2.60)	-4.15 (4.11)	-4.69 (3.63)	-5.52 (3.60)	-5.73 (3.94)	-5.84 (3.01)
		中央値	-6.00	-3.50	-4.00	-5.50	-5.75	-7.00
		最小値,最大値	-12.0, -2.5	-12.5, 3.0	-13.0, 2.0	-14.5, 2.0	-15.0, 4.0	-12.0, -1.0
	12 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-6.08 (2.99)	-4.21 (3.46)	-5.71 (3.68)	-5.28 (3.64)	-6.30 (3.36)	-5.55 (3.55)
		中央値	-6.00	-4.00	-5.00	-6.00	-6.00	-6.00
		最小値,最大値	-12.0, 0.0	-12.5, 4.5	-14.0, 1.0	-12.0, 4.0	-12.0, 0.5	-13.5, 1.0
	16 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-6.23 (2.72)	-5.60 (3.47)	-5.40 (2.80)	-5.50 (4.01)	-5.57 (3.76)	-6.66 (3.51)
		中央値	-6.00	-4.50	-6.00	-6.00	-5.75	-6.00
		最小値,最大値	-12.5, -1.5	-14.0, -1.5	-12.0, 0.0	-13.5, 1.5	-12.5, 2.0	-16.0, 0.0
Month 3	8 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-7.74 (3.08)	-4.53 (3.65)	-4.43 (4.18)	-5.33 (3.83)	-6.32 (4.05)	-5.38 (3.14)
		中央値	-7.50	-4.50	-5.00	-6.00	-6.00	-6.00
		最小値,最大値	-14.0, -0.5	-12.5, 2.0	-15.0, 6.5	-13.0, 1.5	-15.0, -0.5	-12.0, 1.0
	10 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-7.06 (2.53)	-4.12 (3.70)	-4.69 (3.65)	-5.52 (3.33)	-5.70 (2.91)	-4.55 (4.15)
		中央値	-7.50	-4.00	-5.00	-5.00	-5.75	-4.50
		最小値,最大値	-12.0, -1.0	-13.5, 2.0	-11.0, 6.5	-14.0, 0.0	-14.0, -1.0	-14.0, 5.0
	12 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-6.06 (2.65)	-4.26 (3.22)	-5.02 (3.85)	-6.13 (2.94)	-5.88 (3.29)	-4.71 (4.24)
		中央値	-6.00	-3.50	-6.00	-6.00	-4.75	-5.00
		最小値,最大値	-12.0, -1.0	-11.0, 2.5	-11.0, 6.0	-12.0, -1.0	-15.0, 0.0	-12.5, 5.0
	16 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-5.84 (4.08)	-3.97 (3.35)	-5.05 (3.57)	-5.13 (3.51)	-5.71 (3.76)	-5.55 (3.64)
		中央値	-6.00	-3.00	-5.00	-5.00	-5.00	-6.50
		最小値,最大値	-14.0, 6.0	-15.0, 1.0	-12.0, 1.5	-12.0, 0.5	-14.0, 6.0	-11.0, 3.5
	18 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-6.03 (3.28)	-3.98 (2.90)	-4.26 (3.64)	-5.48 (3.91)	-6.30 (3.59)	-6.21 (3.97)
		中央値	-6.00	-3.00	-5.00	-5.00	-6.00	-7.00
		最小値,最大値	-12.0, 0.0	-9.0, 1.0	-10.0, 4.0	-15.0, 2.0	-15.0, 3.0	-13.0, 5.0

添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.2.1.2 より引用

iv) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 、Month 2 (Day 61) 及び Month 3 (Day 91) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量

各規定来院日におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量を表 2.7.6.7-10 に示した。

各規定来院日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、DE-117 点眼液のすべての群で臨床的意義のある眼圧下降効果が認められた。このうち、0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群は他の濃度群より優れた眼圧下降効果を示し、次いで 0.002%群が優れた眼圧下降効果を示した。

表 2.7.6.7-10. ベースラインからの日中眼圧変化量 (FAS)

来院日	眼圧変化量 (mmHg)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
Week 1	n	31	32	29	28	29	29
	平均値（標準偏差）	-6.62 (2.41)	-5.86 (2.71)	-6.54 (2.66)	-6.67 (3.37)	-7.58 (3.13)	-7.83 (3.08)
	中央値	-6.95	-5.68	-6.58	-6.91	-8.33	-8.05
	最小値,最大値	-11.0, -1.2	-11.8, -0.5	-12.9, -1.7	-14.2, 2.0	-13.3, 0.9	-14.9, -1.3
Week 2	n	31	31	29	29	29	29
	平均値（標準偏差）	-6.99 (2.59)	-5.11 (3.05)	-5.99 (2.55)	-6.14 (3.48)	-7.54 (3.16)	-7.32 (2.38)
	中央値	-6.40	-5.15	-5.68	-6.60	-7.20	-7.48
	最小値,最大値	-12.6, -1.3	-11.1, 1.7	-11.6, -1.1	-12.7, 4.3	-13.2, -2.8	-11.6, -2.4
Month 1	n	32	31	29	28	29	30
	平均値（標準偏差）	-6.85 (2.56)	-5.19 (2.87)	-5.19 (3.04)	-5.70 (3.22)	-6.69 (2.89)	-6.65 (3.20)
	中央値	-6.85	-4.95	-5.00	-6.16	-6.48	-6.78
	最小値,最大値	-12.7, -0.9	-10.8, -0.3	-11.6, 0.1	-14.0, 0.9	-15.3, -3.3	-12.3, 2.3
Month 2	n	30	31	29	27	28	29
	平均値（標準偏差）	-6.38 (2.56)	-4.81 (3.11)	-5.13 (2.83)	-5.35 (3.15)	-5.91 (3.26)	-6.07 (2.46)
	中央値	-6.78	-4.48	-5.23	-5.25	-5.59	-5.70
	最小値,最大値	-10.8, -1.2	-12.2, 0.9	-11.1, 0.5	-11.6, -0.3	-12.6, 2.8	-12.4, -2.9
Month 3	n	31	29	29	27	28	29
	平均値（標準偏差）	-6.55 (2.46)	-4.17 (2.84)	-4.69 (2.92)	-5.52 (2.92)	-5.98 (2.55)	-5.28 (3.22)
	中央値	-6.50	-3.50	-4.30	-5.00	-5.50	-6.00
	最小値,最大値	-11.0, -1.2	-10.8, 1.0	-9.7, 2.8	-11.3, -0.6	-14.0, -0.5	-11.3, 3.6

添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.2.2.2 より引用

v) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 、Month 2 (Day 61) 及び Month 3 (Day 91) の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率

各規定来院日の各眼圧測定時点におけるベースラインからの平均眼圧変化率を表 2.7.6.7-11 に示した。

Week 1 において最大の平均眼圧変化率を示したのは 0.003% DE-117 点眼液群であり、すべての眼圧測定時点において 0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化率は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比べ大きかった。

Week 2 のすべての眼圧測定時点において、0.0025% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化率は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比べ大きかった。また、8 時、10 時及び 12 時における 0.0025% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化率は 0.003% DE-117 点眼液群に比べ大きかった。0.0012%、0.0016%及び 0.002% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化率は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比べ小さかった。

Month 1 の各測定時点において最大の平均眼圧変化率を示したのは、8 時及び 12 時において 0.005% ラタノプロスト点眼液群、10 時において 0.0025% DE-117 点眼液群、16 時において 0.003% DE-117 点眼液群であった。

Month 2 の各測定時点において最大の平均眼圧変化率を示したのは、8 時、10 時及び 12 時において 0.005% ラタノプロスト点眼液群、16 時において 0.003% DE-117 点眼液群であった。0.0012%、0.0016%及び 0.002% DE-117 点眼液群の平均眼圧変化率は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比べ小さかった。

Month 3 の 8 時及び 10 時の眼圧測定において、0.005% ラタノプロスト点眼液群の平均眼圧変化率は 0.0025% DE-117 点眼液群に比べ 5.18～5.92%、0.003% DE-117 点眼液群に比べ 7.28～9.45%大きかったものの、以降の眼圧測定時点でその差異は減少又は消失した。12 時の眼圧測定において最大の平均眼圧変化率（平均値±標準偏差）を示したのは 0.002% DE-117 点眼液群 (-24.54±11.89%) であった。16 時の眼圧測定において、0.005% ラタノプロスト点眼液群の平均眼圧変化率は 0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群に比べそれぞれ 1.23 及び 0.84%大きかった。18 時の眼圧測定において最大の平均眼圧下降率を示したのは、0.003% DE-117 点眼液群 (-24.73±15.33%) であり、0.005% ラタノプロスト点眼液群 (-24.34±12.69%) に比べ 0.39%大きかった。

Confidential

表 2.7.6.7-11. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率 (FAS)

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
Week 1	8 時	n	31	32	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-29.09 (10.73)	-24.01 (11.26)	-25.59 (11.86)	-24.95 (13.80)	-30.81 (13.21)	-30.33 (11.94)
		中央値	-29.17	-25.49	-22.45	-26.79	-32.61	-31.91
		最小値,最大値	-50.0, -6.7	-45.6, 4.3	-55.6, -8.3	-50.9, 8.5	-56.7, 4.2	-57.4, -3.8
	10 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-27.27 (10.98)	-22.83 (13.49)	-27.56 (12.31)	-26.16 (15.05)	-28.70 (11.62)	-32.38 (13.68)
		中央値	-26.53	-23.73	-28.57	-30.03	-30.91	-31.03
		最小値,最大値	-53.8, -6.3	-45.5, 5.9	-54.5, -4.2	-58.6, 15.4	-44.9, 6.1	-62.5, -4.0
	12 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-26.24 (10.91)	-21.58 (14.72)	-26.04 (12.10)	-28.11 (13.66)	-28.51 (15.02)	-30.01 (14.43)
		中央値	-26.53	-22.22	-29.09	-28.22	-33.33	-33.33
		最小値,最大値	-54.5, 0.0	-48.9, 12.0	-51.7, 0.0	-56.0, 4.9	-45.8, 20.0	-59.1, 0.0
	16 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-24.52 (12.70)	-25.06 (11.80)	-24.37 (11.88)	-27.43 (15.87)	-29.84 (12.58)	-32.77 (12.03)
		中央値	-27.08	-25.00	-26.67	-28.13	-31.82	-33.33
		最小値,最大値	-45.5, 8.3	-54.4, -1.8	-42.3, 0.0	-60.9, 21.2	-51.0, -6.5	-62.5, -8.0
Week 2	8 時	n	31	31	29	29	29	29
		平均値（標準偏差）	-29.27 (12.51)	-19.04 (13.21)	-24.15 (13.50)	-22.95 (12.14)	-30.48 (13.74)	-28.28 (9.73)
		中央値	-28.13	-19.61	-25.00	-23.53	-29.17	-27.66
		最小値,最大値	-54.5, 7.4	-43.5, 9.8	-48.9, 4.3	-43.1, 10.2	-60.0, -7.7	-45.5, -5.9
	10 時	n	31	31	29	29	29	29
		平均値（標準偏差）	-27.62 (11.52)	-20.94 (13.14)	-23.71 (10.02)	-23.64 (15.81)	-29.24 (11.00)	-28.32 (14.08)
		中央値	-25.93	-23.40	-22.45	-24.44	-31.15	-30.77
		最小値,最大値	-54.5, -8.0	-45.5, 8.3	-40.0, -9.1	-51.7, 11.9	-46.9, -4.3	-53.3, 8.7
	12 時	n	31	31	29	29	29	29
		平均値（標準偏差）	-28.45 (11.43)	-20.91 (14.13)	-24.18 (11.22)	-24.84 (15.67)	-29.23 (10.29)	-28.17 (10.72)
		中央値	-25.00	-20.83	-25.00	-27.78	-29.51	-31.25
		最小値,最大値	-63.6, -9.8	-52.2, 9.1	-42.6, 0.0	-48.3, 16.4	-48.3, -10.2	-50.0, -6.7
	16 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-27.46 (11.51)	-21.25 (12.42)	-22.76 (12.82)	-28.22 (12.79)	-27.75 (15.92)	-32.71 (10.44)
		中央値	-25.49	-22.22	-21.31	-30.68	-30.43	-33.33
		最小値,最大値	-56.8, -4.5	-51.9, 6.8	-65.4, -4.5	-48.6, 0.0	-57.4, 13.3	-54.2, -12.5

Confidential

表 2.7.6.7-11. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率 (FAS) （続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
Month 1	8 時	n	32	31	29	28	29	30
		平均値（標準偏差）	-28.58 (12.30)	-21.49 (11.19)	-19.48 (13.90)	-21.47 (14.30)	-25.50 (13.46)	-27.05 (14.78)
		中央値	-29.29	-22.22	-17.54	-23.13	-24.14	-28.29
		最小値,最大値	-54.5, 0.0	-42.9, 3.4	-51.1, 13.6	-49.0, 9.1	-60.0, 2.1	-48.2, 16.7
	10 時	n	31	31	29	28	28	30
		平均値（標準偏差）	-27.50 (11.06)	-20.77 (12.60)	-18.88 (12.28)	-22.29 (14.57)	-28.11 (10.34)	-25.51 (16.07)
		中央値	-26.92	-21.43	-17.39	-22.59	-27.73	-28.55
		最小値,最大値	-54.5, -8.3	-43.5, 0.0	-45.5, 2.4	-55.2, 0.0	-50.0, 0.0	-53.3, 18.8
	12 時	n	31	31	29	28	29	30
		平均値（標準偏差）	-26.07 (9.32)	-20.44 (11.88)	-22.28 (14.65)	-24.63 (11.33)	-25.69 (9.80)	-25.65 (16.17)
		中央値	-25.53	-20.83	-18.33	-26.25	-29.03	-28.60
		最小値,最大値	-45.5, -8.3	-43.4, 6.0	-61.5, 9.1	-52.1, 0.0	-41.7, -9.1	-50.0, 8.3
	16 時	n	31	31	29	28	29	29
		平均値（標準偏差）	-27.55 (11.09)	-21.34 (13.66)	-22.37 (13.90)	-22.85 (14.58)	-25.13 (14.78)	-28.87 (14.48)
		中央値	-28.89	-23.91	-21.43	-21.65	-25.00	-30.43
		最小値,最大値	-54.5, -2.3	-46.2, 6.8	-47.8, 4.2	-54.5, 11.1	-55.6, 8.9	-54.0, 2.1
Month 2	8 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-26.56 (13.20)	-22.01 (11.30)	-20.11 (12.51)	-20.43 (15.82)	-23.80 (13.11)	-24.12 (8.28)
		中央値	-28.75	-21.74	-18.75	-22.06	-24.31	-27.45
		最小値,最大値	-47.7, 0.0	-45.6, 3.6	-43.9, 4.5	-46.2, 17.0	-43.3, 16.7	-39.4, -7.4
	10 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-26.42 (9.95)	-15.98 (15.50)	-18.39 (14.27)	-22.19 (13.80)	-22.15 (14.35)	-23.81 (11.88)
		中央値	-24.58	-14.58	-17.39	-24.44	-21.78	-27.59
		最小値,最大値	-46.2, -9.3	-45.5, 13.6	-45.5, 9.1	-50.0, 6.7	-48.9, 16.7	-46.2, -4.2
	12 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-24.56 (11.72)	-16.98 (13.49)	-21.71 (13.03)	-21.34 (14.66)	-24.13 (12.06)	-22.81 (13.77)
		中央値	-23.24	-16.00	-20.00	-25.00	-23.82	-21.74
		最小値,最大値	-54.5, 0.0	-42.4, 18.0	-50.0, 3.7	-52.2, 14.5	-45.8, 2.0	-47.8, 4.0
	16 時	n	30	31	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-25.47 (10.75)	-22.36 (13.06)	-21.42 (10.99)	-22.09 (15.67)	-21.96 (13.99)	-27.13 (13.18)
		中央値	-26.09	-18.37	-21.74	-22.73	-23.49	-26.09
		最小値,最大値	-50.0, -6.3	-53.8, -5.4	-46.2, 0.0	-59.1, 5.8	-46.3, 8.7	-50.0, 0.0

表 2.7.6.7-11. 各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化率 (FAS) （続き）

来院日	眼圧測定時点	眼圧変化率 (%)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
Month 3	8 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-28.45 (9.97)	-16.98 (13.29)	-16.89 (14.95)	-20.44 (14.06)	-23.27 (13.75)	-21.17 (11.59)
		中央値	-29.17	-17.65	-19.23	-24.14	-23.58	-23.08
		最小値,最大値	-50.0, -2.2	-43.5, 8.7	-44.1, 24.1	-42.3, 5.7	-51.0, -2.0	-42.3, 4.2
	10 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-28.00 (10.05)	-15.91 (13.56)	-18.86 (14.28)	-21.83 (12.32)	-22.08 (10.02)	-18.55 (16.44)
		中央値	-28.85	-17.39	-21.28	-20.83	-22.37	-19.15
		最小値,最大値	-54.5, -4.5	-43.6, 8.3	-42.3, 22.0	-48.3, 0.0	-40.8, -4.3	-46.7, 20.8
	12 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-24.26 (9.72)	-17.10 (12.80)	-19.35 (14.15)	-24.54 (11.89)	-22.28 (10.89)	-19.37 (17.29)
		中央値	-25.00	-14.58	-22.58	-26.09	-19.43	-20.83
		最小値,最大値	-45.5, -4.3	-47.8, 10.2	-40.7, 21.1	-52.2, -3.6	-44.1, 0.0	-48.1, 20.0
	16 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-23.62 (15.95)	-15.95 (13.12)	-20.16 (13.90)	-20.59 (13.62)	-22.39 (14.15)	-22.78 (14.86)
		中央値	-26.53	-13.04	-18.87	-22.22	-20.94	-25.00
		最小値,最大値	-54.5, 25.0	-57.7, 4.5	-46.2, 6.3	-45.5, 2.0	-48.0, 26.7	-45.8, 14.3
	18 時	n	31	29	29	27	28	29
		平均値（標準偏差）	-24.34 (12.69)	-16.21 (11.70)	-17.60 (14.56)	-21.74 (15.06)	-24.33 (12.14)	-24.73 (15.33)
		中央値	-25.00	-13.04	-19.23	-20.00	-24.73	-29.55
		最小値,最大値	-54.5, 0.0	-36.4, 4.3	-41.7, 12.5	-51.7, 8.5	-49.0, 12.0	-45.8, 21.7

添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.2.1.3 より引用

vi) Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Month 1 (Day 31) 、Month 2 (Day 61) 及び Month 3 (Day 91) におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率

各規定来院日におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率を表 2.7.6.7-12 に示した。

Week 1 における 0.002%､0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧変化率は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比べそれぞれ 0.34、2.88 及び 5.11%大きかった。

Week 2 における 0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧変化率は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に比べそれぞれ 1.24 及び 1.80%大きかった。

Month 1 における 0.005% ラタノプロスト点眼液群の平均日中眼圧変化率は 0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群に比べそれぞれ 1.24 及び 0.19%大きかった。

Month 2 における 0.005% ラタノプロスト点眼液群の平均日中眼圧変化率は 0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群に比べそれぞれ 2.49 及び 0.74%大きかった。

Month 3 における 0.005% ラタノプロスト点眼液群の平均日中眼圧変化率は 0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群に比べそれぞれ 2.83 及び 4.47%大きかった。

本治験期間の 3 ヵ月間に渡り、0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群は、他の DE-117 点眼液群に比べ優れた眼圧下降効果を示した。なお、0.0012%、0.0016%及び 0.002% DE-117 点眼液群の眼圧下降効果は 0.005% ラタノプロスト点眼液群に及ばなかった。

表 2.7.6.7-12.ベースラインからの日中眼圧変化率 (FAS)

来院日	眼圧変化率 (%)	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)
Week 1	n	31	32	29	28	29	29
	平均値（標準偏差）	-26.40 (9.42)	-23.31 (10.19)	-25.65 (9.88)	-26.74 (13.14)	-29.28 (11.30)	-31.51 (12.09)
	中央値	-27.60	-23.06	-24.16	-26.74	-31.03	-33.13
	最小値,最大値	-45.8, -4.6	-44.3, -2.0	-43.4, -7.3	-52.5, 6.7	-49.2, 3.7	-60.2, -5.3
Week 2	n	31	31	29	29	29	29
	平均値（標準偏差）	-27.80 (10.29)	-20.23 (11.78)	-23.53 (9.75)	-24.49 (13.32)	-29.04 (10.77)	-29.60 (9.30)
	中央値	-26.47	-20.50	-23.35	-25.76	-28.97	-30.39
	最小値,最大値	-57.4, -5.5	-47.7, 7.1	-46.1, -5.1	-47.0, 14.5	-50.9, -11.1	-43.5, -9.5
Month 1	n	32	31	29	28	29	30
	平均値（標準偏差）	-27.24 (9.89)	-20.72 (10.97)	-20.53 (12.04)	-22.71 (12.44)	-26.00 (9.66)	-27.05 (13.00)
	中央値	-27.23	-20.04	-20.80	-24.25	-26.31	-28.83
	最小値,最大値	-52.3, -3.9	-40.1, -1.2	-48.1, 0.2	-51.6, 3.3	-48.8, -12.5	-44.4, 9.6
Month 2	n	30	31	29	27	28	29
	平均値（標準偏差）	-25.37 (9.94)	-19.10 (11.53)	-20.18 (11.06)	-21.54 (12.41)	-22.88 (12.11)	-24.63 (9.30)
	中央値	-26.74	-19.09	-19.81	-21.43	-23.46	-23.73
	最小値,最大値	-48.3, -4.6	-41.8, 3.5	-45.0, 2.1	-43.9, -1.0	-44.7, 12.0	-43.2, -11.6
Month 3	n	31	29	29	27	28	29
	平均値（標準偏差）	-25.99 (9.30)	-16.58 (11.00)	-18.86 (11.63)	-22.00 (11.50)	-23.16 (8.46)	-21.52 (12.92)
	中央値	-26.32	-14.04	-18.53	-19.61	-21.85	-23.71
	最小値,最大値	-45.0, -4.6	-44.8, 4.2	-40.2, 9.4	-41.7, -2.2	-40.2, -1.9	-40.6, 14.0

添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.2.2.3 より引用

（5） 安全性

1） 有害事象

有害事象及び副作用の発現頻度概要を表 2.7.6.7-13 に、事象別の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.7-14 及び表 2.7.6.7-15 に示した。

有害事象の発現頻度は、0.0012%、0.0016%、0.002%、0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群の合計で 57.6%（87/151 例）、0.005% ラタノプロスト点眼液群で 53.1%（17/32 例）であり、DE-117 点眼液群の方が有害事象の発現頻度が高かった。なお、DE-117 点眼液における有害事象の発現頻度について明確な用量反応性は認められなかったものの、眼の有害事象の発現頻度が最も高かったのは 0.003% DE-117 点眼液群であった（51.6%、16/31 例）。

DE-117 点眼液群において高頻度（4%以上）に認められた有害事象は、結膜充血 18.5%（28/151 例）、眼痛 9.3%（14/151 例）、羞明 7.3%（11/151 例）、霧視 6.0%（9/151 例）、眼の異物感 5.3%（8/151 例）、眼刺激 4.6%（7/151 例）、眼そう痒症 4.6%（7/151 例）、上気道感染 4.6%（7/151 例）及び角膜生体染色陽性 4.6%（7/151 例）であった。そのうち結膜充血、眼の異物感及び眼刺激の発現頻度は DE-117 点眼液の用量依存的な増加を示し、0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液群で高頻度であった。DE-117 点眼液群における眼以外の有害事象は 23.2%（35/151 例）に認められ、治験薬との因果関係は頭痛の 1 例を除きいずれもなしと判断された。

重篤有害事象は 3 例に認められたがすべて眼以外の事象であり因果関係はなしと判断された。内訳は、血中カリウム減少 1 例（被験者識別コード：504-1144；0.002% DE-117 点眼液群）、ヘルニア 1 例（被験者識別コード：185-1008；0.0025% DE-117 点眼液群）、転倒 1 例（被験者識別コード：504-1140；0.003% DE-117 点眼液群）であった。

有害事象による中止は 6 例に認められた。内訳は、 (1) 軽度の霧視（被験者識別コード：095-1223；0.002% DE-117 点眼液群）、 (2) 軽度の虹彩炎、中等度の眼痛及び羞明（被験者識別コード：128-1043；0.0012% DE-117 点眼液群）、 (3) 軽度の虹彩炎、中等度の眼痛及び高度の羞明（被験者識別コード：128-1047；0.003% DE-117 点眼液群）、 (4) 中等度の眼圧上昇（被験者識別コード 456-1166；0.003% DE-117 点眼液群）、 (5) 中等度のアレルギー性結膜炎及び細菌性結膜炎（被験者識別コード : 456-1168 ; 0.0012% DE-117 点眼液群）並びに (6) 中等度の結膜充血、眼の異物感及び眼刺激（被験者識別コード：502-1197；0.0025% DE-117 点眼液群）であった。

Confidential

表 2.7.6.7-13.有害事象及び副作用の発現頻度概要（安全性解析対象集団）

	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.002% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.003% (N=31)	DE-117 合計 (N=151)
有害事象	17 (53.1%)	19 (59.4%)	15 (51.7%)	15 (51.7%)	19 (63.3%)	19 (61.3%)	87 (57.6%)
副作用	11 (34.4%)	11 (34.4%)	8 (27.6%)	11 (37.9%)	11 (36.7%)	14 (45.2%)	55 (36.4%)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	3 (2.0%)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	2 (6.3%)	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	6 (4.0%)
眼の有害事象	13 (40.6%)	15 (46.9%)	12 (41.4%)	11 (37.9%)	12 (40.0%)	16 (51.6%)	66 (43.7%)
副作用	11 (34.4%)	11 (34.4%)	8 (27.6%)	11 (37.9%)	11 (36.7%)	14 (45.2%)	55 (36.4%)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	2 (6.3%)	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	6 (4.0%)
眼以外の有害事象	6 (18.8%)	9 (28.1%)	7 (24.1%)	6 (20.7%)	8 (26.7%)	5 (16.1%)	35 (23.2%)
副作用	0	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	3 (2.0%)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による中止	0	0	0	0	0	0	0

添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.3.1.5 より引用

表 2.7.6.7-14.有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.0020% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.0030% (N=31)	DE-117 合計 (N=151)
眼障害	13 (40.6%)	15 (46.9%)	11 (37.9%)	11 (37.9%)	11 (36.7%)	14 (45.2%)	62 (41.1%)
結膜充血	4 (12.5%)	3 (9.4%)	4 (13.8%)	5 (17.2%)	6 (20.0%)	10 (32.3%)	28 (18.5%)
眼痛	3 (9.4%)	5 (15.6%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	14 (9.3%)
羞明	1 (3.1%)	2 (6.3%)	0	4 (13.8%)	3 (10.0%)	2 (6.5%)	11 (7.3%)
霧視	0	2 (6.3%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	1 (3.3%)	2 (6.5%)	9 (6.0%)
眼の異物感	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	3 (10.0%)	3 (9.7%)	8 (5.3%)
眼刺激	3 (9.4%)	1 (3.1%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)	2 (6.7%)	2 (6.5%)	7 (4.6%)
眼そう痒症	2 (6.3%)	4 (12.5%)	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)	1 (3.2%)	7 (4.6%)
流涙増加	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	2 (6.7%)	1 (3.2%)	5 (3.3%)
結膜出血	0	1 (3.1%)	2 (6.9%)	0	0	1 (3.2%)	4 (2.6%)
虹彩炎	0	2 (6.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (3.2%)	4 (2.6%)
眼乾燥	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	2 (6.5%)	3 (2.0%)
眼瞼紅斑	1 (3.1%)	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.2%)	2 (1.3%)
硝子体剥離	0	0	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)	0	2 (1.3%)
結膜障害	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (0.7%)
結膜浮腫	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)
アレルギー性結膜炎	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
角膜沈着物	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (0.7%)
眼脂	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (0.7%)
黄斑線維症	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (0.7%)
光視症	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
点状角膜炎	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)
屈折障害	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (0.7%)
視力低下	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (0.7%)
眼の異常感	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
前房内細胞	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0

Confidential

表 2.7.6.7-14. .有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.0020% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.0030% (N=31)	DE-117 合計 (N=151)
感染症および寄生虫症	4 (12.5%)	7 (21.9%)	4 (13.8%)	2 (6.9%)	4 (13.3%)	2 (6.5%)	19 (12.6%)
上気道感染	1 (3.1%)	1 (3.1%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	2 (6.7%)	0	7 (4.6%)
気管支炎	0	2 (6.3%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.2%)	4 (2.6%)
鼻咽頭炎	1 (3.1%)	2 (6.3%)	0	0	1 (3.3%)	0	3 (2.0%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (3.1%)	1 (3.4%)	0	0	0	2 (1.3%)
副鼻腔炎	0	1 (3.1%)	0	0	0	1 (3.2%)	2 (1.3%)
細菌性結膜炎	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
インフルエンザ	0	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)
創傷感染	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
歯膿瘍	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (3.1%)	0	2 (6.9%)	2 (6.9%)	2 (6.7%)	3 (9.7%)	9 (6.0%)
角膜生体染色陽性	1 (3.1%)	0	2 (6.9%)	1 (3.4%)	2 (6.7%)	2 (6.5%)	7 (4.6%)
血中カリウム減少	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (0.7%)
眼圧上昇	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (0.7%)
神経系障害	0	0	2 (6.9%)	3 (10.3%)	1 (3.3%)	0	6 (4.0%)
頭痛	0	0	1 (3.4%)	2 (6.9%)	1 (3.3%)	0	4 (2.6%)
意識消失	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (0.7%)
神経痛	0	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1%)	1 (3.1%)	1 (3.4%)	2 (6.9%)	0	1 (3.2%)	5 (3.3%)
転倒	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (3.2%)	2 (1.3%)
節足動物刺傷	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (0.7%)
術後うつ病	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (0.7%)
足骨折	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
靭帯捻挫	0	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)
腱損傷	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
脛骨骨折	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (0.7%)
腱断裂	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.1%)	0	0	1 (3.3%)	0	2 (1.3%)
ヘルニア	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (0.7%)
発熱	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (6.7%)	0	2 (1.3%)
痛風	0	0	0	0	2 (6.7%)	0	2 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0	0	1 (3.2%)	2 (1.3%)
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (0.7%)
全身性エリテマトーデス	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
背部痛	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)
大腸炎	0	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)
齲歯	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
胆石症	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
免疫系障害	0	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)
季節性アレルギー	0	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)

Confidential

表 2.7.6.7-14. .有害事象の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.0020% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.0030% (N=31)	DE-117 合計 (N=151)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (0.7%)
喘鳴	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (0.7%)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (0.7%)
高血圧	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (0.7%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 16.0.
添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.3.1.1.1 より引用

表 2.7.6.7-15. 副作用の発現頻度（事象別、安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	ラタノプロスト (N=32)	DE-117 0.0012% (N=32)	DE-117 0.0016% (N=29)	DE-117 0.0020% (N=29)	DE-117 0.0025% (N=30)	DE-117 0.0030% (N=31)	DE-117 合計 (N=151)
眼障害	11 (34.4%)	11 (34.4%)	7 (24.1%)	11 (37.9%)	10 (33.3%)	12 (38.7%)	51 (33.8%)
結膜充血	3 (9.4%)	3 (9.4%)	4 (13.8%)	5 (17.2%)	6 (20.0%)	9 (29.0%)	27 (17.9%)
眼痛	2 (6.3%)	4 (12.5%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	1 (3.3%)	4 (12.9%)	13 (8.6%)
羞明	1 (3.1%)	2 (6.3%)	0	4 (13.8%)	3 (10.0%)	2 (6.5%)	11 (7.3%)
眼刺激	3 (9.4%)	1 (3.1%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)	2 (6.7%)	2 (6.5%)	7 (4.6%)
霧視	0	1 (3.1%)	1 (3.4%)	2 (6.9%)	1 (3.3%)	1 (3.2%)	6 (4.0%)
眼の異物感	1 (3.1%)	0	0	1 (3.4%)	3 (10.0%)	1 (3.2%)	5 (3.3%)
眼そう痒症	2 (6.3%)	3 (9.4%)	0	0	0	1 (3.2%)	4 (2.6%)
虹彩炎	0	2 (6.3%)	0	1 (3.4%)	0	1 (3.2%)	4 (2.6%)
眼瞼紅斑	1 (3.1%)	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.2%)	2 (1.3%)
流涙増加	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0	1 (3.3%)	0	2 (1.3%)
結膜障害	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (0.7%)
結膜出血	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (0.7%)
結膜浮腫	1 (3.1%)	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)
アレルギー性結膜炎	0	1 (3.1%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
角膜沈着物	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (0.7%)
眼乾燥	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (0.7%)
眼脂	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (0.7%)
屈折障害	0	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (0.7%)
眼の異常感	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
前房内細胞	1 (3.1%)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (3.1%)	0	2 (6.9%)	1 (3.4%)	2 (6.7%)	3 (9.7%)	8 (5.3%)
角膜生体染色陽性	1 (3.1%)	0	2 (6.9%)	1 (3.4%)	2 (6.7%)	2 (6.5%)	7 (4.6%)
眼圧上昇	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (0.7%)
神経系障害	0	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)
頭痛	0	0	1 (3.4%)	0	0	0	1 (0.7%)

被験者が器官別大分類又は基本語内で複数の事象を発現した場合 1 例としてカウントした
MedDRA Version 16.0.
添付資料 5.3.5.1-4　Table 14.3.1.3.1 より引用

Confidential

2） 眼科的検査（眼の自覚症状、瞳孔径、矯正視力、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚、眼底所見、虹彩色、睫毛、眼瞼）

眼科的パラメータのベースラインからの変動の評価より、特筆すべき安全性情報は同定されなかった。

2.7.6.7.3 結論

0.0012%、0.0016%、0.002%、0.0025%及び 0.003% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、90 日間点眼）はいずれも原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において臨床的意義のある眼圧下降効果を示した。また、DE-117 点眼液群の中で最大の眼圧下降効果を示したのは 0.0025%群であり、3 ヵ月間に渡り 0.0025% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧は 0.005% ラタノプロスト点眼液群と同程度であったことが確認された。また、眼圧下降効果の用量反応性は、0.0012～0.0025%の範囲において認められた。安全性については、0.0012%から 0.003%の濃度範囲における忍容性が確認された。以上から、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における DE-117 点眼液の至適濃度は 0.0025%付近であることが示唆された。