目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 本剤の薬理学的分類 4
2.5.1.2 緑内障及び高眼圧症の臨床的/病態的側面 4
2.5.1.3 本剤開発の意義 5
2.5.1.4 臨床開発計画 5
2.5.1.5 規制当局による助言 8
2.5.1.6 関連するガイダンス 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1 臨床薬理試験 11
2.5.3.2 ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験 15
2.5.3.3 臨床薬理のまとめ 18
2.5.4 有効性の概括評価 20
2.5.4.1 有効性を評価した試験 20
2.5.4.2 個々の試験における有効性の結果 23
2.5.4.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.5.4.4 長期点眼時の有効性 29
2.5.4.5 用法・用量の検討 31
2.5.4.6 有効性のまとめ 32
2.5.5 安全性の概括評価 32
2.5.5.1 安全性を評価した試験 32
2.5.5.2 安全性の評価方法 34
2.5.5.3 有害事象 35
2.5.5.4 臨床検査値の評価 39
2.5.5.5 血圧・脈拍数の評価 40
2.5.5.6 眼科検査結果の評価 40
2.5.5.7 12 誘導心電図の評価 41
2.5.5.8 安全性のまとめ 41
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 42
2.5.6.1 ベネフィット 42
2.5.6.2 リスク 43
2.5.6.3 結論 45
2.5.7 参考文献 45

Confidential

表 2.5-1. 臨床概括評価で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
α_1-AGP	α_1-Acid glycoprotein（α_1-酸性糖蛋白）
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度-時間曲線下面積）
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from zero to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from zero to the last measurable concentration（投与後 0 時間から測定できた最終時点までの濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}xh}$	Area under the concentration-time curve from zero to x h after administration（投与後 0 時間から x 時間までの濃度-時間曲線下面積）
BCRP	Breast cancer resistant protein（乳癌耐性蛋白）
CES	Carboxylesterase（カルボキシルエステラーゼ）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P450）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
^{3}H-セペタプロスト	セペタプロストのトリチウム標識体
^{3}H-ONO-AG-367	セペタプロストの活性代謝物のトリチウム標識体
HSA	Human serum albumin（ヒト血清アルブミン）
IC_{50}	Concentration of compound that provides 50% inhibition（50%阻害濃度）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry（高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析）
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion protein 2K
MMRM	Mixed-effects Model for Repeated Measures（経時測定データに対する混合効果モデル）
NC	Not calculated（算出せず）
OAG	Open-angle glaucoma（開放隅角緑内障）
OAT1	Organic anion transporter 1（有機アニオントランスポーター1）
OAT3	Organic anion transporter 3（有機アニオントランスポーター3）
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1）

略語又は用語	略さない表現又は定義
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3）
OCT1	Organic cation transporter 1（有機カチオントランスポーター1）
OCT2	Organic cation transporter 2（有機カチオントランスポーター2）
OHT	Ocular Hypertension（高眼圧症）
ONO-9054	セペタプロスト（ONO-9054 は導入元である小野薬品工業株式会社における開発コード）
ONO-AG-367	セペタプロストの活性代謝物
ONO-AG-450	セペタプロストの活性代謝物の β 酸化体
PK	Pharmacokinetics（ファーマコキネティクス）
POAG	Primary open-angle glaucoma（原発開放隅角緑内障）
PPS	Per protocol set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SE	Standard Error（標準誤差）
STN1012600 点眼液	有効成分としてセペタプロストを含有する点眼液（本資料中、「ONO-9054 点眼液」又は「DE-126 点眼液」と表記される場合もある。）
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
T_{max}	Time to reach maximum concentration（最高濃度到達時間）

Confidential

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 本剤の薬理学的分類

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

2.5.1.2 緑内障及び高眼圧症の臨床的/病態的側面

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患であると定義されている[(1)]。緑内障は隅角所見、眼圧上昇を来しうる疾患及び要因により分類することができ、眼圧上昇の原因を他の疾患に求めることのできない原発緑内障（原発開放隅角緑内障と原発閉塞隅角緑内障に大別される）、他の眼疾患や全身疾患あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角発育異常や他の疾患・要因により小児期に眼圧上昇を来す小児緑内障の 3 病型に分類される。原発開放隅角緑内障のうち、緑内障性視神経症の発生進行過程において、眼圧が常に統計学的に決定された正常値に留まるサブタイプは正常眼圧緑内障と分類されている。一方、高眼圧症は眼圧が統計学的に定められた正常上限を超えていながら、視神経、視野に異常のない例とされている。

緑内障により視野障害が進行すると、日常生活に支障が生ずるのみでなく、最終的には失明に至る。緑内障は、世界の失明原因の第 2 位を占めており、2013 年の推定患者数は 6,430 万人で、2040 年には 1 億 1180 万人に増加すると予測されている[(2)]。日本でも緑内障は失明原因の第 1 位であり[(3)]、40 歳以上の日本人における緑内障の有病率は 5.0%（原発開放隅角緑内障 3.9%、原発閉塞隅角緑内障 0.6%、続発緑内障 0.5%）、高眼圧症は 0.8%であった[(4)(5)]。緑内障の有病率は、年齢とともに高くなることが知られており、日本の高齢化に伴って患者の数はさらに増加することが予想されるため、早期発見・早期治療がますます重要となる。

視野障害の進行を抑制するためのエビデンスに基づく唯一確実な治療法は眼圧下降であり[(6)(7)(8)]、眼圧下降剤による治療が主体となっている。現在、緑内障治療薬には副交感神経作動薬、交感神経 β 受容体遮断薬（β 遮断薬）、炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）、交感神経 α_2 受容体作動薬（α_2 作動薬）、Rho キナーゼ阻害薬（ROCK 阻害薬）、プロスタノイド FP 受容体作動薬（FP 作動薬）、及びプロスタノイド EP2 受容体選択性作動薬（EP2 作動薬）等の複数の作用機序の異なる様々な種類が存在する。緑内障診療ガイドライン（第 5 版）[(1)] において眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の切り替えあるいは作用機序の異なる薬剤の追加併用が推奨されている。

2.5.1.3 本剤開発の意義

現在の緑内障治療薬には、房水産生を抑制するβ遮断薬及びCAI、房水流出を促進するFP作動薬、EP2作動薬、ROCK阻害薬及びα_1遮断薬、ぶどう膜強膜からの房水流出を促進及び房水産生を抑制するαβ遮断薬及びα_2作動薬があり、これらの配合剤も市販されている。薬物治療は単剤から開始され、プロスタノイド受容体関連薬であるFP作動薬が最も優れた眼圧下降効果と点眼回数、副作用の面で良好な忍容性により、第一選択薬として最も使用されている。続いて眼圧下降効果と忍容性の面でβ遮断薬及びEP2作動薬も第一選択になり得るが、禁忌・副作用に留意して選択する必要がある[1]。FP作動薬は強力な眼圧下降作用を有するものの、十分な眼圧下降効果が得られにくい治療抵抗性の患者の存在[9]や、夜間眼圧への作用が日中眼圧より減弱すること[10]などが知られている。また、安全性では全身性の副作用は少ないものの、眼瞼や虹彩の色素沈着、睫毛異常伸長、上眼瞼溝深化等の眼局所副作用が問題となる。EP2作動薬についても強力な眼圧下降作用を有し、FP作動薬で問題となる眼瞼や虹彩の色素沈着、睫毛異常伸長、上眼瞼溝深化等の眼局所副作用の問題がない一方で嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下及び視力障害を起こすおそれがあることから無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者への投与は禁忌である[11]。β遮断薬は長期的な使用において眼圧下降作用が減弱するlong-term driftが報告されており[12]、安全性では循環器・呼吸器系への副作用の懸念から使用が不適切な患者も少なくない。単剤で目標眼圧にコントロールできない場合、作用機序の異なる薬剤の追加併用となるが、多剤併用療法では点眼回数の増加に伴う安全性の懸念、アドヒアランスやQOLの低下が問題となる。また、配合剤は配合された各単剤と同様の副作用の懸念や効果減弱の問題点がある。これらのことから、既存の緑内障治療薬で懸念される安全性の問題がなく、新たな作用機序による強力な眼圧下降作用を有した薬剤が望まれている。

STN1012600点眼液は、有効成分としてセペタプロストを含有する水性点眼液である。セペタプロストは、小野薬品工業株式会社で創製されたヒトFP/EP3受容体作動薬ONO-AG-367のプロドラッグで、眼圧下降剤としては新しい作用機序である[13][14]。20■年から小野薬品工業株式会社によりアメリカにて臨床試験が開始され、健康成人被験者、開放隅角緑内障又は高眼圧症患者に対する忍容性及び有効性が認められたことより、緑内障又は高眼圧症に対する新たな作用機序による眼圧下降点眼液の選択肢となる可能性があると判断したことから、20■年■月に参天製薬株式会社が導入し臨床試験を開始した。

2.5.1.4 臨床開発計画

本剤の申請に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示した。

STN1012600点眼液の臨床開発はアメリカから開始し、第I相試験（以下、ONO-9054IOU001試験）、後期第I相試験（以下、ONO-9054IOU002試験）、第II相試験（以下、ONO-9054IOU003試験）を創出元である小野薬品工業株式会社にて実施した。これに引き続き、参天製薬株式会社はアメリカ及び日本における国際共同後期第II相試験（以下、012601IN試験）を実施し、グローバルでの開発を開始した。012601INでは原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としてSTN1012600点眼液の至適用量を検討した。その後、アメリカで原発開放隅角緑内障又

は高眼圧症を対象として0.5%チモロール点眼液に対する非劣性及び非劣性が検証できた場合における優越性を検証した後期第II相試験（以下、012604IN試験）及びヨーロッパで原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象として24時間眼圧下降特性を検討する第II相探索試験（以下、012603SA試験）を実施した。日本国内では、第III相検証試験（以下、101260005LT試験）で原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象として0.002% STN1012600点眼液の0.005%ラタノプロスト点眼液に対する非劣性を検証した。第III相長期投与試験（以下、101260006LT試験）では開放隅角緑内障（正常眼圧緑内障を含む広義の原発開放隅角緑内障、色素性緑内障、偽落屑緑内障）又は高眼圧症を対象として0.002% STN1012600点眼液、及び0.002% STN1012600点眼液と0.5%チモロール点眼液との併用療法における長期投与時の安全性を検討した（色素性緑内障、偽落屑緑内障は組み入れなし）。また、PK試験（以下、101260007LT試験）では、日本人における薬物動態及び安全性を検討した。

0.002% STN1012600点眼液の承認申請における臨床データパッケージ（評価資料）は日本を含む国際共同で実施した012601IN試験及び日本国内で実施した101260005LT試験、101260006LT試験及び101260007LT試験の4試験である。小野薬品工業株式会社にて外国で実施された3試験（ONO-9054IOU001試験、ONO-9054IOU002試験及びONO-9054IOU003試験）及び参天製薬株式会社にて外国で実施した2試験（012603SA試験及び012604IN試験）は参考資料とした。

表 2.5.1.4-1. 臨床データパッケージ

	試験 （治験実施計画書番号）	実施地域	試験デザイン	治験使用薬 （投与方法、投与経路）	被験者数	対象 （人種）	投与期間
評価資料	第I相PK試験 (101260007LT)	日本	単一施設、非遮蔽、単群試験	・0.002% STN1012600点眼液 （1回1滴、1日1回、両眼点眼）	8例	健康成人男性 （日本人）	7日
	国際共同後期第II相試験 (012601IN)	アメリカ／日本	多施設、無作為化、評価者遮蔽、並行群間比較試験	・0.0005%, 0.001%, 0.002%, 0.003% STN1012600点眼液 （1回1滴、1日1回、両眼点眼） ・プラセボ点眼液 （1回1滴、1日1回、両眼点眼） ・0.005%ラタノプロスト点眼液 （1回1滴、1日1回、両眼点眼）	241例 （うち日本人114例）	POAG OHT （日本人／非日本人）	3ヵ月*
	第III相検証試験 (101260005LT)	日本	多施設、無作為化、評価者遮蔽、並行群間比較試験	・0.002% STN1012600点眼液 （1回1滴、1日1回、両眼点眼） ・0.005%ラタノプロスト点眼液 （1回1滴、1日1回、両眼点眼）	325例	POAG OHT （日本人）	3ヵ月
	第III相長期投与試験 (101260006LT)	日本	多施設、無作為化、非遮蔽、並行群間比較試験	・0.002% STN1012600点眼液 （1回1滴、1日1回、両眼点眼） ・0. 5%チモロール点眼液 （1回1滴、1日2回、両眼点眼）	131例	OAG OHT （日本人）	12ヵ月

Confidential

表 2.5.1.4-1. 臨床データパッケージ（続き）

	試験（治験実施計画書番号）	実施地域	試験デザイン	治験使用薬（投与方法、投与経路）	被験者数	対象（人種）	投与期間
参考資料	第 I 相試験（外国）(ONO-9054IOU001)	アメリカ	単一施設、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、単回用量漸増試験	・0.00003%, 0.0001%, 0.0003%, 0.001%, 0.002%, 0.003% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼） ・プラセボ点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼）	48 例	健康成人男女（非日本人）	1 日
	後期第 I 相試験（外国）(ONO-9054IOU002)	アメリカ	Part 1（単回投与／反復投与）：単一施設、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、用量漸増試験	・0.0003%, 0.001%, 0.002%, 0.003%, STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼） ・プラセボ点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼）	48 例	OAG OHT（非日本人）	1 日、14 日
			Part 2：単一施設、無作為化、二重遮蔽、クロスオーバー試験	・0.003% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼）	12 例		14 日 x2 期
	第 II 相試験（外国）(ONO-9054IOU003)	アメリカ	多施設、並行群間、無作為化、二重遮蔽、実薬対照試験	・0.003% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼） ・0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼）	123 例	OAG OHT（非日本人）	28 日
	第 II 相試験（外国）(012603SA)	ヨーロッパ	多施設、並行群間、無作為化、評価者遮蔽、実薬対照試験	・0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼） ・0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼）	33 例	POAG OHT（非日本人）	3 ヵ月
	後期第 II 相試験（外国）(012604IN)	アメリカ	多施設、並行群間、無作為化、二重遮蔽、実薬対照試験	・0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼） ・プラセボ点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼） ・0.5%チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼点眼）	323 例	POAG OHT（非日本人）	3 ヵ月

*：プラセボ点眼液は 6 週間の後、0.003% STN1012600 点眼液に切り替え

POAG：原発開放隅角緑内障、OAG：開放隅角緑内障、OHT：高眼圧症

Confidential

2.5.1.5 規制当局による助言

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

[redacted]について、指導・助言を得た。

1. [redacted]について、[redacted]との回答を得た。[redacted]について、[redacted]ことから、[redacted]との指導・助言を得た。そのため、[redacted]した。また、[redacted]こと等から、[redacted]との助言を得た。本助言を踏まえ、[redacted]した。
2. [redacted]について[redacted]ことから、[redacted]との指導・助言を得た。本指導・助言に従い[redacted]した。

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

[redacted]は[redacted]相談での指導・助言に従って実施した。また、[redacted]した。

1. [redacted]について、[redacted]との回答を得た。また、[redacted]との回答を得た。なお、[redacted]

Confidential

[redacted]について、[redacted]との助言を得た。この助言を踏まえ、[redacted]した。

2. [redacted]について、[redacted]との回答を得た。

3. [redacted]との回答を得た。なお、[redacted]指導・助言を得た。本指導・助言に従って、[redacted]した。

4. [redacted]との回答を得た。[redacted]した。

2.5.1.6 関連するガイダンス

国際共同で実施した臨床試験及び外国で実施したすべての臨床試験はICH-GCPに従い実施した。各試験の有効性及び安全性の統計解析に関しては、ICH-E9を考慮して解析を実施した。

すべての国内臨床試験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月27日付、平成9年4月1日施行）に従い実施した。また、101260006LT試験は「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成7年5月24日付、平成9年4月1日施行）に従い実施した。各試験の有効性及び安全性の統計解析に関しては、「臨床試験のための統計的原則」（平成10年11月30日付）のガイドラインを考慮して解析を実施した。

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

該当しない。

Confidential

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験

2.5.3.1.1 国内第 I 相 PK 試験 (101260007LT) 添付資料 5.3.3.1-1

健康成人男性 8 例（日本人）に 0.002% STN1012600 点眼液を反復点眼（1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間）したときの血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度を測定後、血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータを算出し、表 2.5.3.1-1 に示した。

血漿中セペタプロスト濃度は、すべての被験者及び測定時点において定量下限未満 (<5.00 pg/mL) であった。点眼 1 日目において、血漿中 ONO-AG-367 濃度は点眼後 0.167～0.333 時間で C_{max} に達し、その後 0.508 時間の $T_{1/2}$ で消失した。点眼 7 日目においては、血漿中 ONO-AG-367 濃度は点眼後 0.0833～0.333 時間で C_{max} に達し、その後 0.404 時間の $T_{1/2}$ で消失した。点眼 1 及び 7 日目における C_{max}、AUC_{inf}、AUC_{last}、T_{max} 及び $T_{1/2}$ に明確な差は認められず、反復点眼による血漿中 ONO-AG-367 の蓄積はないと考えられた。

表 2.5.3.1-1. 健康成人（日本人）に 0.002% STN1012600 点眼液を反復点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	測定時期	記述統計量		
		平均値	標準偏差	例数
AUC_{inf} (pg·h/mL)	第 1 日	11.9	3.29	8
	第 7 日	6.91	2.17	8
AUC_{last} (pg·h/mL)	第 1 日	10.8	3.06	8
	第 7 日	6.04	1.97	8
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	16.0	4.58	8
	第 7 日	11.5	3.38	8
T_{max} (h)	第 1 日	0.167[a]	0.167, 0.333[b]	8
	第 7 日	0.167[a]	0.0833, 0.333[b]	8
$T_{1/2}$ (h)	第 1 日	0.508	0.124	8
	第 7 日	0.404	0.172	8

a：中央値

b：最小値、最大値

2.5.3.1.2 第 I 相試験（外国） (ONO-9054IOU001) 添付資料 5.3.3.1-3

健康成人男女各群 6 例（非日本人）に 0.00003%~0.003% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を単回両眼点眼（1 回 1 滴）したときの血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度を測定後、血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータを算出し、表 2.5.3.1-2 に示した。

血漿中セペタプロスト濃度は、1 被験者の 1 測定時点を除いてすべて定量下限未満 (<5.00 pg/mL) であった。血漿中 ONO-AG-367 濃度は、すべての用量において点眼後 10～15 分に C_{max} に達した後、0.48～0.83 時間の $T_{1/2}$ で消失した。ONO-AG-367 の AUC_{last} は、0.00003%～0.001% の点眼液濃度において用量に比例して増加したが、0.001%を上回る用量では用量比以上に増加した。統計解析の結果、ONO-AG-367 の C_{max} は、検討した点眼液濃度範囲において、用量に比例して増加した。

表 2.5.3.1-2. 健康成人（非日本人）に STN1012600 点眼液を単回点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ /点眼液濃度	0.00003% (0.3 μg/mL)	0.0001% (1 μg/mL)	0.0003% (3 μg/mL)	0.001% (10 μg/mL)	0.002% (20 μg/mL)	0.003% (30 μg/mL)
AUC_{inf} (pg·h/mL)	BLQ	BLQ	BLQ	6.09 (2.17)	10.6 (2.03)	21.4 (6.82)
AUC_{last} (pg·h/mL)	BLQ	0.00706 (NC)	0.703 (0.396)	3.88 (2.21)	9.34 (1.96)	18.1 (6.61)
C_{max} (pg/mL)	BLQ	0.170 (NC)	2.02 (1.10)	5.54 (2.71)	16.5 (6.93)	29.1 (9.63)
T_{max} (h)	NC	0.17[a] (0.17, 0.17)	0.17[a] (0.17, 0.33)	0.25[a] (0.17, 0.33)	0.17[a] (0.17, 0.17)	0.17[a] (0.083, 0.33)
$T_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	0.48 (0.20)	0.69 (0.12)	0.83 (0.31)
例数	6	6	6	6	6	6

各値は平均値（標準偏差）

a：中央値（最小値、最大値）

BLQ：定量下限未満 (<1.00 pg/mL)

NC：算出せず

2.5.3.1.3 後期第 I 相試験（外国） (ONO-9054IOU002) 添付資料 5.3.3.2-1

2.5.3.1.3.1 Part1

高眼圧症及び／又は開放隅角緑内障患者各群 9 例（非日本人）に、0.0003%～0.003% STN1012600 点眼液を単回両眼点眼（1 回 1 滴）、及び反復両眼点眼（1 回 1 滴、1 日 1 回、14 日間）したときの血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度を測定し、血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータを算出し、単回点眼及び反復点眼したときの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.5.3.1-3、表 2.5.3.1-4 に示した。

血漿中セペタプロスト濃度は、すべての被験者及び測定時点において定量下限未満 (<5.00 pg/mL) であった。血漿中 ONO-AG-367 濃度は、すべての用量において点眼後 10 分に C_{max} に達し、その後 0.41～0.67 時間の $T_{1/2}$ 消失した。血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC_{last} は、ほぼ用

量に比例して増加した。すべての用量において、14 日間の反復点眼による ONO-AG-367 の蓄積は認められなかった。

表 2.5.3.1-3. 高眼圧症及び／又は開放隅角緑内障患者（非日本人）に STN1012600 点眼液を単回点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ/点眼液濃度	0.0003% (3 μg/mL)	0.001% (10 μg/mL)	0.002% (20 μg/mL)	0.003% (30 μg/mL)
AUC_{inf} (pg·h/mL)[a]	3.50 (NC)	5.38 (1.93)	12.1 (3.62)	21.5 (7.94)
AUC_{last} (pg·h/mL)	1.97 (1.00)	4.22 (1.97)	11.0 (3.65)	19.6 (7.63)
C_{max} (pg/mL)	3.42 (1.42)	8.50 (4.47)	14.9 (4.58)	28.1 (12.9)
T_{max} (h)	0.17[b] (0.083, 0.50)	0.17[b] (0.083, 0.33)	0.17[b] (0.17, 0.33)	0.17[b] (0.083, 0.33)
$T_{1/2}$ (h)[a]	0.41 (0.18)	0.46 (0.13)	0.52 (0.15)	0.67 (0.19)
例数	9	9	9	9

各値は平均値（標準偏差）

a：n＝1 (0.0003%) 及び 5 (0.001%) （消失相が確認できなかったため）

b：中央値（最小値、最大値）

NC：算出せず

表 2.5.3.1-4. 高眼圧症及び／又は開放隅角緑内障患者（非日本人）に STN1012600 点眼液を 14 日間反復点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ/点眼液濃度	0.0003% (3 μg/mL)	0.001% (10 μg/mL)	0.002% (20 μg/mL)	0.003% (30 μg/mL)
AUC_{last} (pg·h/mL)	2.09 (1.24)	4.04 (2.29)	9.01 (4.43)	15.4 (8.92)
C_{max} (pg/mL)	3.98 (2.07)	8.65 (6.01)	15.2 (7.99)	24.5 (14.0)
T_{max} (h)	0.17[b] (0.083, 0.50)	0.17[b] (0.17, 0.33)	0.17[b] (0.083, 0.33)	0.17[b] (0.083, 0.17)
$T_{1/2}$ (h)[a]	0.49 (0.19)	0.44 (0.15)	0.46 (0.093)	0.57 (0.096)
RC_{max}	1.19 (0.422)	1.10 (0.766)	1.01 (0.464)	0.919 (0.445)
$RAUC_{last}$	1.22 (0.736)	1.09 (0.720)	0.847 (0.469)	0.817 (0.290)
例数	9	9	9	8[c]

各値は平均値（標準偏差）

a：n＝4、8、9、8（それぞれ 0.0003%、0.001%、0.002%、0.003%）、消失相が確認できなかった場合は除外したため

b：中央値（最小値、最大値）

c：1 例を除外（反復点眼 14 日目に点眼していないため）

RC_{max}：単回点眼後の C_{max} に対する反復点眼 14 日目の C_{max} の比

$RAUC_{last}$：単回点眼後の AUC_{last} に対する反復点眼 14 日目の AUC_{last} の比

Confidential

2.5.3.1.3.2　　Part2

高眼圧症及び／又は開放隅角緑内障患者 12 例（非日本人）に、朝及び夜点眼の 2 群クロスオーバー試験にて、0.003% STN1012600 点眼液を反復両眼点眼（1 回 1 滴、1 日 1 回、14 日間）したときの血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度を測定後、薬物動態パラメータを算出し表 2.5.3.1-5 に示した。

血漿中セペタプロスト濃度は、すべての被験者及び測定時点で定量下限未満 (<5.00 pg/mL) であった。朝及び夜点眼時における点眼 1 及び 14 日目のいずれにおいても血漿中 ONO-AG-367 濃度は、点眼後 5 分～20 分で C_{max} に達した後、3 時間まで速やかに減少した。朝点眼時の 1 及び 14 日目の薬物動態パラメータを、夜点眼時の 1 及び 14 日目の薬物動態パラメータとそれぞれ比較した結果、両者に差は認められなかった。

表 2.5.3.1-5. 高眼圧症及び／又は開放隅角緑内障患者（非日本人）に 0.003% STN1012600 点眼液を朝又は夜に 14 日間反復点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ（第 1 日及び 14 日）

薬物動態パラメータ	測定時期	朝点眼			夜点眼		
		平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数
AUC_{inf} (pg·h/mL)	第 1 日	18.2	8.44	12	17.2	5.49	12
	第 14 日	—	—	—	—	—	12
AUC_{last} (pg·h/mL)	第 1 日	16.4	7.87	12	15.1	5.06	12
	第 14 日	15.3	6.39	11[c]	16.4	7.82	12
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	23.4	10.7	12	20.4	6.86	12
	第 14 日	20.6	7.23	11[c]	23.4	11.1	12
T_{max} (h)	第 1 日	0.17[a]	0.083, 0.33[b]	12	0.17[a]	0.083, 0.33[b]	12
	第 14 日	0.17[a]	0.083, 0.33[b]	11[c]	0.17[a]	0.083, 0.33[b]	12
$T_{1/2}$ (h)	第 1 日	0.84	0.36	12	0.96	0.35	12
	第 14 日	0.80	0.29	12	1.00	0.34[c]	10[d]

a：中央値

b：最小値、最大値

c：1 例を除外（T_{max} における採取時間が規定外のため）

d：2 例を除外（消失相が確認できなかったため）

－：該当なし

2.5.3.1.4　　STN1012600 点眼液を点眼後の尿中排泄　　添付資料 5.3.3.1-6

健康成人 6 例（非日本人）に 0.003% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を単回両眼点眼したとき (ONO-9054IOU001) の尿中 ONO-AG-367 濃度を LC-MS/MS により測定し、ONO-

AG-367 の尿中排泄率を評価した。その結果、ONO-AG-367 は尿中に検出され、点眼後 24 時間までの尿中排泄率は投与量の 10%未満であった。

2.5.3.2 ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験

セペタプロストはプロドラッグで、生体内で速やかに ONO-AG-367 に代謝されることが明らかとなっているため（添付資料 4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3）、^{3}H-ONO-AG-367 の血清蛋白結合率を評価した。ヒト血清における ONO-AG-367 の血清蛋白結合率は 83.9%～85.4%を示し、^{3}H-ONO-AG-367 濃度による影響は認められなかった。また、HSA 溶液及びヒト α_1-AGP 溶液における ONO-AG-367 の蛋白結合率は、それぞれ 77.8%及び 55.1%～56.7%であったことから、ONO-AG-367 はヒト血清中においてアルブミンに結合しやすいと考えられた（添付資料 4.2.2.3-1）。第 I 相 PK 試験 (101260007LT) において、本剤を 1 日 1 回 7 日間、反復両眼点眼したときの点眼 1 及び 7 日目の血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} の平均値は 13.8 pg/mL（16.0 及び 11.5 pg/mL の平均）であり、ヒト血漿中アルブミン及び α_1-AGP 濃度（それぞれ約 40 mg/mL 及び 1.8 mg/mL）[15] と比較して著しく低いことから、セペタプロストが併用薬剤の血漿蛋白結合に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。続いて ^{3}H-ONO-AG-367 の血球分配率を評価した。ヒト血液における ^{3}H-ONO-AG-367 の血球分配率は 0%～0.4%を示し、血球画分への分配はほとんど認められず、^{3}H-ONO-AG-367 濃度に依存した変動も認められなかった（添付資料 4.2.2.3-1）。

雄性カニクイザルに ^{3}H-セペタプロスト点眼液を単回両眼点眼したとき、房水中に未変化体のセペタプロストは存在せず、主代謝物として ONO-AG-367 が認められた（添付資料 4.2.2.4-3）。セペタプロストは CES1 によって ONO-AG-367 に代謝されることが明らかとなっており（添付資料 4.2.2.4-5）、CES1 はヒトの各眼組織（角膜、結膜、虹彩毛様体、水晶体、硝子体、網膜、網膜色素上皮及び脈絡膜）に発現していることが報告されている[16]。また、セペタプロストと同様のカルボン酸エステルであるラタノプロストをヒトに点眼後、房水中には活性体のラタノプロストカルボン酸が検出されていること[17]から、ヒト眼局所においてセペタプロストは主に角膜中で代謝されると推察された。

ヒト肝細胞を用いた代謝試験においては、セペタプロストのほとんどは代謝され、主代謝物として ONO-AG-367 及びこの β 酸化体である ONO-AG-450 が認められた（添付資料 4.2.2.4-1）。また、ヒト肝ミクロソームを用いて、ONO-AG-367 の代謝における CYP の関与について検討した結果、ONO-AG-367 は代謝的に安定であったことから ONO-AG-367 の代謝に CYP は関与せず、主な代謝経路は β 酸化であると考えられた（添付資料 4.2.2.4-4）。また、ヒト全身組織においては、CES1 の mRNA は肝臓 ≫ 心臓 ＞ 胃 ＞ 睾丸 ＝ 腎臓 ＝ 脾臓 ＞ 大腸の順に多く発現している[18]とともに、肝臓中に CES1 蛋白の発現が報告されていること[16]から、セペタプロストは全身においては主に肝臓で代謝されると考えられた。

セペタプロスト及び ONO-AG-367 の CYP 誘導に関する試験は実施していない。「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（薬生薬審発 0723 第 6 号、平成 30 年 7 月 23 日）」に掲載されている CYP 誘導薬（リファンピシン等）が *in vitro* 培養肝細胞系で誘導を示

すには、少なくとも 10 μmol/L の濃度が必要とされている。本剤を 1 日 1 回 7 日間、反復両眼点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} の平均値は 31.3 pmol/L（13.8 pg/mL）であり、前述の 10 μmol/L と比べて十分低い。したがって、CYP 誘導が関与する薬物相互作用が生じる懸念はないと考えられた。また、ONO-AG-367 の CYP に対する直接的な阻害、又は時間及び代謝依存的な阻害作用は認められなかったことから、代謝阻害が関与する薬物相互作用についても懸念はないと考えられた。

セペタプロスト及び ONO-AG-367 が各種ヒトトランスポーターの基質となる可能性を検討した。セペタプロストは BCRP、ONO-AG-367 は MATE2-K、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示唆された（添付資料 4.2.2.6-1）。これらトランスポーターが関与する全身薬物相互作用に関して考察した。ONO-AG-367 は腎排泄に関与するトランスポーターである MATE2-K 及び OAT3 の基質であることが示唆されるものの、外国で実施された第 I 相試験 (ONO-9054IOU001) において点眼後 24 時間までの尿中に排泄された ONO-AG-367 は投与量の 10%未満であったことから（参考資料 添付資料 5.3.3.1-6）、ONO-AG-367 の主排泄経路は腎排泄でないと考えられた。したがって、ONO-AG-367 に関して腎排泄に関与するトランスポーターである MATE2-K 及び OAT3 を介する全身薬物相互作用の懸念はないと考えられた。また、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である薬物と阻害薬を併用したときの *in vivo* ヒト薬物相互作用について文献検索した結果、*in vivo* 典型基質と *in vivo* 典型阻害薬の組み合わせによる基質の薬物動態パラメータの変動は、C_{max} で最大 21 倍、AUC で最大 22 倍の増加であった。セペタプロストの一般毒性試験の無毒性量における血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータとセペタプロストを日本人に反復両眼点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータとの比較により算出した安全性マージン（表 2.5.3.2-1）は、C_{max} で 53～241 倍、AUC では 27～82 倍であったことから、仮に OATP1B1 又は OATP1B3 阻害薬がセペタプロストと併用され血漿中 ONO-AG-367 濃度が増加した場合においても、全身性の有害事象が生じる可能性は極めて低いと推察された。続いて、眼局所におけるこれらトランスポーターが関与する薬物相互作用に関して考察した。STN1012600 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤がセペタプロスト及び ONO-AG-367 が基質と示唆されるトランスポーター（BCRP、MATE2-K、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3）に影響するか否かを文献検索した結果、omidenepag isopropyl 及びその活性代謝物である omidenepag が MATE2-K、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の輸送活性を阻害することを示唆する報告が存在した。点眼後の薬物の眼内移行経路として知られている角膜において、MATE2-K、OAT3 及び OATP1B1 の mRNA は角膜中に発現が確認されている各種トランスポーター群と比較して相対的に発現量が低い[19]。また、OATP1B3 の mRNA の発現は高く認められている[19]。しかしながら、omidenepag isopropyl 及び omidenepag の MATE2-K、OAT3 及び OATP1B3 に対する阻害活性はそれぞれ低いことから (IC_{50}≧5 μmol/L)[11]、眼局所においてセペタプロスト及び ONO-AG-367 との薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いと推察された。以上のことから、セペタプロスト及び ONO-AG-367 がこれらトランスポーターの基質となることの臨床的な意義は低いと考えられた。

表 2.5.3.2-1. 血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータから算出した安全性マージン

試験	性別	無毒性量 (μg/kg/day)	C_{max} (pg/mL)	ヒトにおける C_{max} との乖離幅	AUC_{0-4h} (pg·hr/mL)	ヒトにおける AUC との乖離幅
ラット 13 週反復	雄	1	2400	174	619	74
	雌		1760	128	336	40
ラット 26 週反復	雄	0.4	725	53	227	27
	雌	2	3330	241	691	82
ヒトに 0.002%を 1 日 1 回両眼点眼時 [a]			13.8	-	8.42 (AUC_{0-2h})	-

各値は平均値

a：点眼 1 及び 7 日目の血漿中 ONO-AG-367 のパラメータの平均値

セペタプロスト及び ONO-AG-367 が各種ヒトトランスポーターの輸送活性を阻害する可能性を検討した。セペタプロストは BCRP、MATE1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2、ONO-AG-367 は BCRP、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 輸送活性に対する阻害が示唆された（添付資料 4.2.2.6-1）。「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（薬生薬審発 0723 第 6 号、平成 30 年 7 月 23 日）」に従って、本剤を 1 日 1 回反復点眼したときのセペタプロスト及び ONO-AG-367 によるトランスポーター阻害作用が併用薬の消化管吸収及び全身クリアランスに影響を及ぼす可能性を評価した。その結果、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の循環血中最大濃度、最大非結合型循環血中濃度及び肝臓入り口の最大非結合型血中濃度を阻害が示唆される各トランスポーターの IC_{50} 値で除した値を基にしたパラメータ値は、各トランスポーター阻害薬のカットオフ基準値をいずれも下回っていた（表 2.5.3.2-2）。以上のことから、本剤及びこれらトランスポーター基質となる薬物が併用投与された場合、セペタプロスト及び ONO-AG-367 が各トランスポーターの輸送活性を阻害することによって全身薬物相互作用を起こす可能性は極めて低いと考えられた。続いて、眼局所におけるこれらのトランスポーターが関与する薬物相互作用に関して考察した。STN1012600 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤がセペタプロスト及び ONO-AG-367 において輸送活性の阻害が示唆される BCRP、MATE1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 の基質となるか検索した結果、betaxol、carteolol 及び timolol が OCT1 及び OCT2、omidenepag が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることを示す報告が存在した。点眼後の薬物の眼内移行経路である角膜において OATP1B1、OCT1、及び OCT2 の mRNA は角膜中に発現が確認されている各種トランスポーター群と比較して相対的に発現量が低い[19]。また、OATP1B3 の mRNA 発現が高く認められている[19]。しかしながら、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 に対する阻害活性は低いことから（$IC_{50} \geqq 7.34$ μmol/L）、薬物相互作用が生じる可能性は極めて低いと推察された。セペタプロストの OCT2 阻害活性は他と比較して高い（$IC_{50} = 0.346$ μmol/L）ものの、点眼後セペタプロストは角膜中で極めて速やかに ONO-AG-367 に代謝されることから、セペタプロストが OCT2 を阻害することにより、併用薬の薬物動態に影響及ぼす可能性は低いと考えられた。以上より、本剤とこれらのトランスポーターにより輸送されることが知られている薬

剤との併用による薬物相互作用の懸念はないと考えられ、これらのことから、セペタプロスト及びONO-AG-367がこれらトランスポーターを阻害することの臨床的な意義は低いと考えられた。

表 2.5.3.2-2. 各種トランスポーターへの阻害作用による全身薬物相互作用リスクの見積もり

トランスポーター	薬物相互作用リスク判定基準	薬物相互作用リスク判定基準値	
		セペタプロスト	ONO-AG-367
BCRP	$[I]/IC_{50} \geq 10$	0.0258	$<5.53\times10^{-5}$
MATE1	$1+(\text{unbound } C_{max}/K_i) \geq 1.02$	1	—
OATP1B1	$1+f_{u,b}\times I_{inlet,max}/K_i \geq 1.1$	1.000002	1.000002
OATP1B3		1.000003	1.000001
OAT3	$1+(\text{unbound } C_{max}/K_i) \geq 1.1$	1	1.000003
OCT2		1	1.0000003

[I]：本剤を 50 μL ずつ両眼に点眼したときの投与量（セペタプロストとしてモル換算）を 250 mL で除することにより算出し、ONO-AG-367 を評価する場合はセペタプロストがすべて ONO-AG-367 に変換されたと仮定した

K_i：阻害定数（代替として IC_{50} を用いた）

C_{max}：セペタプロストは 0 ng/mL、ONO-AG-367 は 13.8 ng/mL とした

$f_{u,b}$：血漿中非結合率（セペタプロストは取り得る最大値である 1 とし、ONO-AG-367 は血清蛋白結合率 0.839 と血球分配率 0 より計算し 0.161 とした）

Q_h：総肝血流量（97 L/h とした）

k_a：吸収速度定数（0.1 min^{-1} とした）

F_g：腸の膜で初回通過効果を受けない薬物の割合

F_a：腸の膜を透過する薬物の割合、消化管吸収率

$I_{inlet,max} = C_{max} + (k_a \times \text{投与量} \times F_a F_g/Q_h)$：肝臓入り口の血液中での推定最大阻害薬濃度（$F_a F_g$ を 1 とした）

－：該当なし

2.5.3.3 臨床薬理のまとめ

日本人の健康成人男性において、0.02% STN1012600 点眼液を反復点眼（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼、7 日間）したときの血漿中セペタプロスト及びONO-AG-367 濃度を測定した結果、セペタプロストはすべての被験者及び測定時点で定量下限未満であったことから、セペタプロストは生体内で速やかに代謝されると考えられた。ONO-AG-367 の全身循環への吸収及び消失は速やかであることが確認された。また、反復点眼による蓄積はないと考えられた。

外国において、健康成人男女を対象に 0.00003%～0.003% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）、高眼圧症及び／又は開放隅角緑内障患者を対象に 0.0003%～0.003% STN1012600 点眼液を点眼したときの血漿中セペタプロスト及びONO-AG-367 濃度を測定した結果、血漿中セペタ

プロスト濃度は、1 被験者の 1 測定時点を除いてすべて定量下限未満であったことから、セペタプロストは生体内で速やかに代謝されると考えられた。ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC_{last} はほぼ用量比に比例して増加し、反復点眼による血漿中 ONO-AG-367 の蓄積は認められなかった。高眼圧症及び／又は開放隅角緑内障患者における ONO-AG-367 の血漿中濃度プロファイルは、健康成人と類似していた。また、高眼圧症及び／又は開放隅角緑内障患者を対象に 0.003% STN1012600 点眼液を単回及び反復点眼したとき、朝点眼時と夜点眼時の薬物動態パラメータの間に差は認められなかった。

加えて、健康成人 6 例（非日本人）に 0.003% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を点眼したとき、ONO-AG-367 は尿中に検出され、点眼後 24 時間までの尿中排泄率は投与量の 10% 未満であった。活性体である ONO-AG-367 として尿中に排泄される割合は低く、主に ONO-AG-450 及びその他の代謝物として排泄されると考えられた。

セペタプロストは CES1 によって ONO-AG-367 に代謝され、ONO-AG-367 の主な代謝経路はβ酸化であると考えられた。

本剤と併用される可能性のある緑内障・高眼圧症治療点眼剤及びその他薬剤との併用投与において、薬物動態学的相互作用による全身及び眼局所の副作用が発生する可能性は低いと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を評価した試験

STN1012600 点眼液の有効性の評価は、0.0005%、0.001%、0.002%、0.003% STN1012600 点眼液のプラセボ点眼液及び 0.005%ラタノプロスト点眼液を対照とした 012601IN 試験（用量反応性試験）、0.002% STN1012600 点眼液の 0.005%ラタノプロスト点眼液との非劣性を検証した 101260005LT 試験（比較対照試験）、0.002% STN1012600 点眼液の単剤療法及び 0.002% STN1012600 点眼液と 0.5%チモロール点眼液の併用療法における長期投与時の有効性を検討した 101260006LT 試験（長期有効性試験）の成績に基づいて行った。

有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

表 2.5.4.1-1. 有効性を評価した試験の一覧（評価資料）

試験区分（試験番号）	実施国	試験目的	試験デザイン（投与期間）	対象（人種）	治験使用薬	有効性解析対象集団	
						FAS	PPS
国際共同後期第 II 相試験 (012601IN)	アメリカ／日本	用量反応性を含む有効性	多施設、無作為化、評価者遮蔽、並行群間比較試験（3 ヵ月）	POAG OHT（日本人／非日本人）	0.0005%, 0.001%, 0.002%, 0.003% STN1012600 点眼液 プラセボ点眼液 0.005%ラタノプロスト点眼液	241（日本人 114）	237
第 III 相検証試験 (101260005LT)	日本	ラタノプロストに対する非劣性	多施設、無作為化、評価者遮蔽、並行群間比較試験（3 ヵ月）	POAG OHT（日本人）	0.002% STN1012600 点眼液 0.005%ラタノプロスト点眼液	325	310
第 III 相長期投与試験 (101260006LT)	日本	長期投与における有効性	多施設、無作為化、非遮蔽、並行群間比較試験（12 ヵ月）	OAG OHT（日本人）	0.002% STN1012600 点眼液 0.002% STN1012600 点眼液及び 0.5%チモロール点眼液（併用）	131	—

POAG：原発開放隅角緑内障、OAG：開放隅角緑内障、OHT：高眼圧症

2.5.4.1.1 有効性の評価方法

緑内障治療における真のエンドポイントは視野障害の進行防止にあるが、視野障害の進行は長期にわたるため当該エンドポイントを用いることは現実的でないと考え、その代替エンドポイントとして眼圧を用いた。眼圧は、多数の緑内障治療薬の有効性評価に用いられており、現在までに製造販売承認を得ている緑内障治療薬は、すべて眼圧を主たるエンドポイントとして評価されている。

緑内障治療では、眼圧の日中コントロール（眼圧の日内変動）が重要であることから、有効性を評価したすべての試験では、日中に複数の眼圧測定時点を設定し、012601IN 試験では Month 3

(Day 91) における眼圧、101260005LT 試験では Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day1) からの平均日中眼圧変化量を主要評価項目とした。これまでに実施したアメリカでの臨床試験並びに日本での実施可能性も考慮して、点眼時間は 21 時とし、眼圧測定時刻は投与後 12 時間（9 時）、16 時間（13 時）及び 20 時間（17 時）とした。治験使用薬投与期間における眼圧下降作用の推移を測定するため眼圧測定時期は表 2.5.4.1-2 に示したとおり設定した。副次評価項目として、主要評価に用いなかった眼圧測定時期における各眼圧測定時点の眼圧及びベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量、すべての眼圧測定時期における眼圧、平均日中眼圧変化率、すべての眼圧測定時期における各眼圧測定時点のベースライン (Day 1) からの平均眼圧変化量及び平均眼圧変化率、及びすべての眼圧測定時期におけるレスポンダーの症例割合を設定した。

101260006LT 試験の点眼時間及び眼圧測定時刻は、012601IN 試験及び 101260005LT 試験と同一とし、ベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量及び変化率、並びにベースラインからの平均眼圧変化量及び変化率を評価した。眼圧測定時期は、安全性評価に必要な来院日として、ベースライン (Day 1) 、Week 2 (Day 15) 、Week 4 (Day 29) 、Week 8 (Day 57) 、Week 12 (Day 85) 、Week 26 (Day 183) 、Week 40 (Day 281) 及び Week 52 (Day 365) を設定し、長期投与終了後の眼圧下降効果の推移を確認するため、単剤療法群にのみ Week 52 + 1 day を設定し投与後 36 時間（9 時）、40 時間（13 時）及び 44 時間（17 時）の眼圧測定を設定した。

評価に用いた眼圧の測定方法は、012601IN 試験、101260005LT 試験及び 101260006LT 試験すべて Goldmann 圧平眼圧計にて 2 回連続して測定した平均値とした。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した。

表 2.5.4.1-2. 眼圧測定時期一覧

	評価のための眼圧測定時期	主要評価の測定時期
012601IN	ベースライン (Day 1) 、Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 、Week 6 (Day 43) 、Month 3 (Day 91)	Month 3 (Day 91)
101260005LT	ベースライン (Day 1) 、Week 2 (Day 15) 、Week 4 (Day 29) 、Month 3 (Day 91)	Week 4 (Day 29)
101260006LT	ベースライン (Day 1) 、Week 2 (Day 15) 、Week 4 (Day 29) 、Week 8 (Day 57) 、Week 12 (Day 85) 、Week 26 (Day 183)、 Week 40 (Day 281)、 Week 52 (Day 365) 、Week 52 + 1 day	—

2.5.4.1.2 試験デザイン

012601IN 試験では、有効性及び安全性を絶対的及び相対的に評価するため、プラセボ点眼液及び 0.005%ラタノプロスト点眼液を対照とした。

101260005LT 試験では、有効性及び安全性を相対的に評価するため、対照薬として 0.005%ラタノプロスト点眼液を選択した。0.005%ラタノプロスト点眼液は、眼圧下降を主体とする緑内

Confidential

障・高眼圧症治療薬の第一選択薬として広く用いられており[20]、これまでの緑内障治療薬の開発において実薬対照薬として用いられていることから対照薬として選択し、非劣性を検証した。

対照薬を 0.005%ラタノプロスト点眼液とした 012601IN 試験及び 101260005LT 試験では、0.005%ラタノプロスト点眼液を STN1012600 点眼液と同一の点眼容器に再充填した場合、治験期間中の品質が担保できないため、両試験ともに二重遮蔽ではなく評価者遮蔽とした。

101260006LT 試験では、0.002% STN1012600 点眼液の単剤療法及び 0.002% STN1012600 点眼液と 0.5%チモロール点眼液の併用療法における長期投与時の有効性及び安全性を検討することを目的として、対照薬は設定せず、非遮蔽で実施した。

有効性を評価したすべての試験（012601IN 試験、101260005LT 試験及び 101260006LT 試験）において、治験使用薬投与後の有効性及び安全性評価に、併用禁止薬に該当する緑内障又は高眼圧症に対する治療薬の持ち越し効果が影響すると考えられたため、前治療薬の影響が消失すると考えられる期間として、Washout 期を前治療薬の種類に基づき 1～28 日間（許容範囲 +7 日）と設定した。また、Washout 期完了後、バイアス（偏り）を回避するため、012601IN 試験では 6 群（プラセボ点眼液、0.0005% STN1012600 点眼液、0.001% STN1012600 点眼液、0.002% STN1012600 点眼液、0.003% STN1012600 点眼液、0.005%ラタノプロスト点眼液）、101260005LT 試験は 2 群（0.002% STN1012600 点眼液又は 0.005%ラタノプロスト点眼液）に無作為に割付け、3 ヵ月間の治療期へ移行した。治療期中は、被験薬（STN1012600 点眼液）又は対照薬（プラセボ点眼液又は 0.005%ラタノプロスト点眼液）を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (21:00) で点眼した。なお、012601IN 試験でプラセボ点眼液に割付けられた被験者は 6 週時点でプラセボ点眼液から 0.003% STN1012600 点眼液に切り替えた。101260006LT 試験は Washout 期完了後、ベースライン日中眼圧が 16 mmHg 以上 22 mmHg 未満の被験者集団をコホート 1 に、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 として単剤療法群又は併用療法群に無作為に割付け、52 週間の治療期へ移行した。治療期中は、単剤療法群は 0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (21:00) 、併用療法群は 0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (21:00) 及び 0.5%チモロール点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9:00 及び 21:00）で点眼した。

2.5.4.1.3 対象患者

012601IN 試験及び 101260005LT 試験では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした。眼圧値下限は統計的な高眼圧である 22 mmHg とし、上限は被験者の安全性確保のため 34 mmHg とした。

101260006LT 試験では、正常眼圧緑内障が多い日本での実態をふまえ、原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、偽落屑緑内障、色素性緑内障又は高眼圧症を対象とした。正常眼圧緑内障を対象に含めるため、正常眼圧の平均値（平均値±標準偏差）が 15.5±2.6mmHg 前後であることから眼圧値下限を 16 mmHg とし、上限は被験者の安全性確保のため 34 mmHg とした。

なお、対象疾患は高齢者に多く認められることから、いずれの試験においても年齢の下限は日本における成人年齢（012601IN 試験は 20 歳、101260005LT 試験及び 101260006LT 試験は 18 歳）とし、上限は設定しなかった。

2.5.4.1.4 症例数

2.5.4.1.4.1 012601IN 試験

012601IN 試験では主要な副次評価項目に関して、STN1012600 点眼液至適用量及びプラセボ点眼液の間における全時点の中で最小の予測治療間差を-5.1 mmHg（ONO-9054IOU002 試験及び ONO-9054IOU003 試験に基づく）、各群の標準偏差を 3.9 mmHg と仮定すると、症例数を 2：1 の比率で各 STN1012600 群 36 例及びプラセボ群 18 例とした場合、t 検定（有意水準両側 0.0125、Bonferroni 法で補正）で全時点における差を検出する検出力は 92%となる。脱落率 10%を考慮し、各 STN1012600 群を 40 例、プラセボ群を 20 例と設定した。

2.5.4.1.4.2 101260005LT 試験

投与後 4 週における平均日中眼圧の変化量について、標準偏差を 3.8mmHg、有意水準 5%（両側）、検出力 90%、非劣性マージン 1.5mmHg とすると、1 群 136 例（合計 272 例）が必要となる。10%程度の脱落を考慮し、無作為化被験者数を 1 群 150 例（合計 300 例）と設定した。なお、先行して実施した国際共同後期第 II 相試験 (012601IN) において、投与後 6 週における STN1012600 点眼液各濃度群及び各対照群の平均日中眼圧の変化量の標準偏差が 2.87mmHg から3.24mmHg であったことから、より保守的な値として 3.8mmHg と設定した。

2.5.4.1.4.3 101260006LT 試験

0.002% STN1012600 点眼液の有効性及び安全性評価に際し、52 週点眼例を 100 例確保するための目標症例数として設定した。

2.5.4.2 個々の試験における有効性の結果

2.5.4.2.1 012601IN 試験（用量反応性を含む有効性の検討）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を有する被験者を対象に、Month 3 における 0.005%ラタノプロスト点眼液と比較した STN1012600 点眼液 4 濃度（0.0005%、0.001%、0.002%及び 0.003%）の安全性及び有効性を検討し、STN1012600 点眼液の至適濃度をアメリカと日本の国際共同試験（多施設共同、無作為化、評価者遮蔽、並行群間比較）により検討した。

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～35 日間の Washout 後、6 群（プラセボ点眼液、0.0005% STN1012600 点眼液、0.001% STN1012600 点眼液、0.002% STN1012600 点眼液、0.003% STN1012600 点眼液、0.005%ラタノプロスト点眼液）に無作為に割付け、評価者遮蔽下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間点眼した。なお、プラセボ点眼液に割付けられた被験者は 6 週時点でプラセボ点眼液から 0.003% STN1012600 点眼液に切り替えた。

主要評価項目である投与後 3 ヵ月の各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）における平均眼圧について、STN1012600 点眼液の 4 濃度群の平均眼圧は数値的に 0.002%が最も良好であり、0.002% STN1012600 群の平均眼圧はラタノプロスト群の平均眼圧と同様であった。この所見は、投与後 3 ヵ月の他のすべての眼圧ベースの評価項目でも同じであった。投与後 3 ヵ月の平均日中眼圧、ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率は、0.002% STN1012600 群でそれぞれ 17.2mmHg、-6.9mmHg 及び-28.4%、ラタノプロスト群でそれぞれ 17.5mmHg、-6.7mmHg 及び-27.5%であった。また、ラタノプロスト群と 0.002% STN1012600 群で平均日中眼圧がベースラインから特定の下降（20%以上、25%以上及び 30%以上減少）を達成した被験者の割合が数値的に最も高かった。

STN1012600 点眼液の 4 濃度すべてについて、投与開始後最初の来院時である投与後 1 週から眼圧下降作用が認められた。STN1012600 点眼液の各濃度の眼圧下降作用は、投与後 6 週までを通じてプラセボより統計的に有意に優れていた（プラセボを含む最終来院時 (Week 6) : $P < 0.0001$）。また、STN1012600 点眼液の眼圧下降作用は、投与後 3 ヵ月までを通じて、おおむね安定していた。

STN1012600 点眼液の 3 つの低濃度(0.0005%、0.001%、0.002%)では、用量依存的な眼圧下降作用が認められた。0.003% STN1012600 点眼液は、眼圧下降に関して 0.002% STN1012600 点眼液を上回ることはなかった。Week 6 までは 0.003%の眼圧下降作用は 0.002%と同程度の傾向があったが、数値的には 0.002%よりも少なく、Month 3 における 0.003%の眼圧下降作用は、数値的には低濃度（0.0005%及び 0.001% STN1012600 点眼液）と同程度であった。

以上より、本試験で評価した 4 用量のうち、0.002%が STN1012600 点眼液の至適濃度であり、この濃度での眼圧下降作用は 0.005%ラタノプロスト点眼液と同程度であった。

2.5.4.2.2　101260005LT 試験（ラタノプロストに対する非劣性の検討）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における、0.002% STN1012600 点眼液〔1 回 1 滴、1 日 1 回（21:00±60 分）、3 ヵ月間点眼〕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遮蔽並行群間比較試験により検証した。

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～35 日間の Washout 後、2 群（0.002% STN1012600 点眼液、0.005%ラタノプロスト点眼液）に無作為に割付け、評価者遮蔽下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間点眼した。

FAS におけるベースラインからの平均日中眼圧（9:00、13:00 及び 17:00 の 3 時点の眼圧の平均）変化量の推移を図 2.5.4.2-1 に示した。また、投与後 2 週 (Week 2) 、4 週 (Week 4) 及び 3 ヵ月 (Month 3) における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の平均眼圧変化量の推移を図 2.5.4.2-2 に示した。

主要評価項目とした投与後 4 週における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 [LS Mean (SE)] は、STN1012600 群で-5.77 (0.160) mmHg、ラタノプロスト群で-6.10 (0.159) mmHg であった。

MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差及びその95%信頼区間は 0.32 mmHg 及び-0.120～0.769 mmHg であり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を超えなかった。また、投与後 2 週及び投与後 3 ヵ月においても MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差の 95%信頼区間は、投与後 2 週で-0.505～0.404 mmHg、投与後 3 ヵ月で-0.139～0.772 mmHg であり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を超えなかった。

重要な副次評価項目である投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの平均眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) は、STN1012600 群で-5.95～-5.62 mmHg、ラタノプロスト群で-6.21～-5.58 mmHg で推移し、MMRM 解析における平均眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差の 95%信頼区間の上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.0 mmHg を超えた測定時点はなかった。

以上より、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象として、0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間点眼）は 0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間点眼）に劣らない眼圧下降作用を有することが示された。

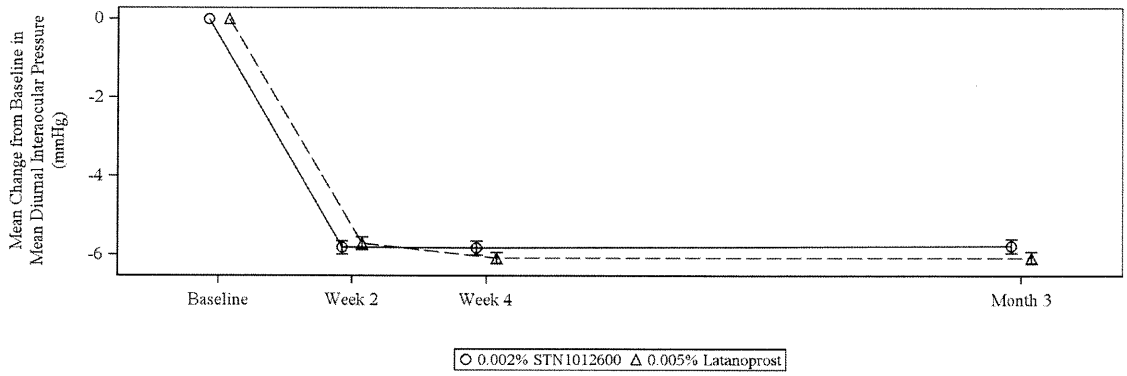


図 2.5.4.2-1. 平均日中眼圧変化量の推移

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.2

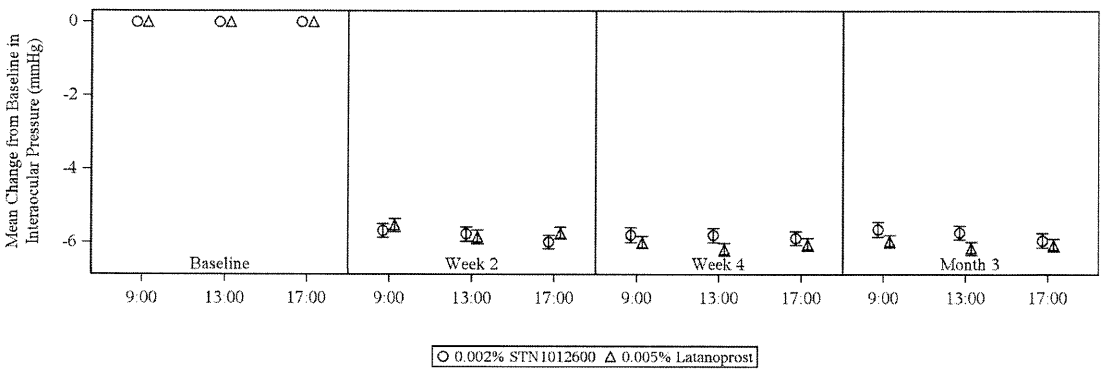


図 2.5.4.2-2. 平均眼圧変化量の推移

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Figure 14.2.4.2

Confidential

2.5.4.2.3 101260006LT 試験（長期投与における有効性の検討）

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.002% STN1012600 点眼液〔1 回 1 滴、1 日 1 回（21:00±60 分）、両眼点眼、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した。また、0.5%チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間点眼）と併用した場合の安全性及び眼圧下降作用を検討した。加えて、0.002% STN1012600 点眼液を単剤で点眼するグループ（グループ 1 及びグループ 2）において、同意が得られた被験者について、投与後 52 週の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後 44 時間までの眼圧下降作用を検討した。

両眼が原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、偽落屑緑内障、色素性緑内障又は高眼圧症と診断された患者を対象に 1～35 日間の Washout 後、有効性評価眼の Visit 2 (Baseline) の日中眼圧によって、コホート 1 又はコホート 2 に分けた後、コホート 2 に該当する被験者に対し、グループ 2 又はグループ 3 に 1：1 の割合で無作為に割付けた。グループ 1（コホート 1）及びグループ 2 は 0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、21:00（±60 分）、両眼に点眼し、グループ 3 は 0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、21:00（±60 分）両眼、0.5%チモロール点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、〔9:00（±60 分）、21:00（±60 分）〕両眼に点眼した。

各観察時点のベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移を図 2.5.4.2-3 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、投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) のすべての観察時点において統計的に有意な眼圧下降 ($P < 0.0001$) を示した。投与後 52 週 (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±標準偏差）は、グループ 1 で-4.40 ± 1.556 mmHg、グループ 2 で-6.38 ± 1.998 mmHg、グループ 3 で-7.51 ± 1.795 mmHg であり、ベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準偏差）は、グループ 1 で-23.25 ± 8.054 %、グループ 2 で-27.31 ± 7.916 %、グループ 3 で-31.12 ± 6.375 %であった。このことから、0.002% STN1012600 点眼液は 52 週間にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。なお、[redacted] 法による 101260005LT 試験のラタノプロスト群と 101260006LT 試験のグループ 2 の投与後 4 週におけるベースラインからの調整済み平均日中眼圧変化量は、101260006LT 試験のグループ 2 で-5.91 mmHg、101260005LT 試験のラタノプロスト群で-6.04 mmHg であり、両群に有意差は認めなかった。

さらに、0.002% STN1012600 点眼液と 0.5%チモロール点眼液を併用したグループ 3 では、組入れ基準（ベースラインにおける平均日中眼圧：22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）が同一で 0.002% STN1012600 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) のすべての観察時点において相加的な眼圧下降作用が認められた。MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差は 0.75～1.62 mmHg であった。

加えて、単剤群（グループ 1 及びグループ 2）のうち同意の得られた被験者に対して実施した投与後 52 週翌日 (Week 52 + 1 day)（投与後 52 週前日の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後

Confidential

36 時間、40 時間、44 時間に該当）のベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率は、グループ 1 で-2.81 ± 1.745 mmHg 及び-14.66 ± 8.922 %、グループ 2 で-5.06 ± 1.724 mmHg 及び-21.91 ± 7.422 %であった。投与後 52 週と比較して眼圧下降作用は減弱したものの、いずれも統計的に有意な眼圧下降 (P < 0.0001) を示した。

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を対象とした本試験において、0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）は単剤療法及び 0.5%チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回点眼）との併用療法のいずれにおいても 52 週間にわたり安定した眼圧下降を示した。また、0.5%チモロール点眼液との併用療法により、0.002% STN1012600 点眼液単剤療法と比較して相加的な眼圧下降作用が得られることが確認された。

なお、単剤投与後 52 週翌日の平均日中眼圧変化量、平均日中眼圧変化率及び各測定時点の平均眼圧は、投与後 52 週と比較して眼圧下降作用は減弱したものの、ベースラインと比較していずれも統計的に有意な眼圧下降 (P < 0.0001) を示した。

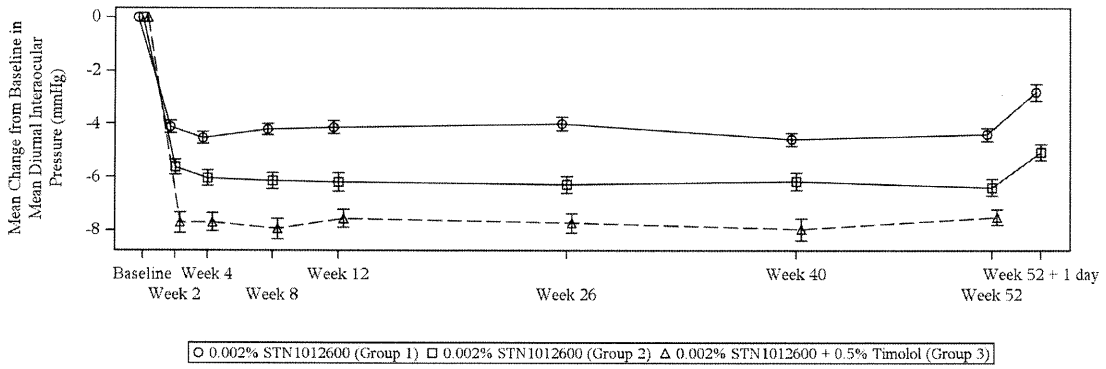


図 2.5.4.2-3. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移 (FAS, Study eye)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.2

2.5.4.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.4.3.1 試験対象集団

人口統計学的及び他の基準値の特性について、平均年齢は、62.7～63.8 歳であり、高齢者（65 歳以上）の割合は、51.1～56.5%%と半数以上を占めた。

012601IN 試験では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症が 51.9%（125 例）及び 48.1%（116 例）組入れられた。101260005LT 試験では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症が 45.2%（147 例）及び 54.8%（178 例）組入れられた。101260006LT 試験では原発開放隅角緑内障が 48.1%（63 例）、高眼圧症が 37.4%（49 例）、正常眼圧緑内障が 14.5%（19 例）が組入れられたが、偽落屑緑内障及び色素性緑内障の組み入れはなかった。

前治療薬ありの割合は 62.2%～79.4%であり、前治療薬ありの割合が約 60%～80%を占めた。

2.5.4.3.2 有効性を評価した全試験の結果の比較

有効性を評価した3試験のうち、試験デザイン（評価者遮蔽下並行群間比較試験）、投与期間（3ヵ月間）及び対象被験者（原発開放隅角緑内障又は高眼圧症）が同じである012601IN試験及び101260005LT試験の2試験について、有効性の比較検討を実施した。なお、012601IN試験は国際共同試験であるため、日本で組入れた被験者の集団を用いて比較した。

ベースラインからの平均日中眼圧変化量は012601IN試験で-5.5 mmHg～-6.3 mmHg、101260005LT試験で-5.77 mmHg～-5.82 mmHgで推移した。また、ベースラインからの平均日中眼圧変化率は012601IN試験で-24.0%～-27.6%、101260005LT試験で-24.75%～-24.87%で推移し、両試験における眼圧下降作用は同程度であった。

2.5.4.3.3 部分集団における結果の比較

有効性を評価した3試験のうち、試験デザイン（評価者遮蔽下並行群間比較試験）、投与期間（3ヵ月間）及び対象被験者（原発開放隅角緑内障又は高眼圧症）が同じである012601IN試験及び101260005LT試験の2試験について、部分集団における有効性の比較検討を実施した。101260006LT試験については、101260005LT試験とベースライン眼圧の基準が同じであり0.002% STN1012600点眼液単剤投与群であるグループ2の投与後12週までについて検討した。

また、国際共同で実施した012601IN試験について、日本人と非日本人との比較検討を実施した。

2.5.4.3.3.1 年齢

0.002% STN1012600点眼液のベースラインからの平均日中眼圧変化量は、65歳未満において-5.75 mmHg～-6.5 mmHgで、65歳以上において-5.76 mmHg～-7.4 mmHgであり、いずれの集団でも眼圧下降作用が認められ、その眼圧下降作用は同程度であった。

2.5.4.3.3.2 性別

0.002% STN1012600点眼液のベースラインからの平均日中眼圧変化量は、男性において-5.72 mmHg～-6.7 mmHgで、女性において-5.80 mmHg～-7.2 mmHgであり、いずれの集団でも眼圧下降作用が認められ、その眼圧下降作用は同程度であった。

2.5.4.3.3.3 診断名

0.002% STN1012600点眼液のベースラインからの平均日中眼圧変化量は、高眼圧症で-5.73 mmHg～-6.6 mmHg、原発開放隅角緑内障で-5.82 mmHg～-7.3 mmHg、正常眼圧緑内障で-8.08 mmHgであり、高眼圧症、原発開放隅角緑内障及び正常眼圧緑内障のいずれの集団でも眼圧下降作用が認められ、その眼圧下降作用は正常眼圧緑内障を除き同程度であった。

なお、正常眼圧緑内障は2例と例数が少なく、眼圧下降作用の程度比較から除外した。

Confidential

2.5.4.3.3.4 前治療薬

0.002% STN1012600 点眼液のベースラインからの平均日中眼圧変化量は、β 遮断薬で-5.6 mmHg～-5.73 mmHg、プロスタグランジン関連薬で-6.06 mmHg～-6.5 mmHg、α 作動薬で-6.6 mmHg～-6.73 mmHg、炭酸脱水酵素阻害薬で-6.05 mmHg～-6.63 mmHg、ROCK 阻害剤で-9.33 mmHg、その他の前治療薬で-5.33 mmHg～-6.20 mmHg であり、緑内障に対する眼圧下降の前治療薬があったいずれの集団でも眼圧下降作用が認められた。また、前治療薬なしにおけるベースラインからの平均日中眼圧変化量は-5.40 mmHg～-7.6 mmHg で緑内障に対する眼圧下降の前治療薬の有無及び種類に関わらず、眼圧下降作用を認め、その眼圧下降作用は ROCK 阻害剤を除き同程度であった。

なお、ROCK 阻害剤は 2 例と例数が少なく、眼圧下降作用の程度比較から除外した。

2.5.4.3.3.5 人種（日本人と非日本人）

0.002% STN1012600 点眼液の眼圧下降作用は、アメリカで組入れられた被験者集団（以下、非日本人）及び日本で組入れられた被験者集団（以下、日本人）のいずれの集団でも認められた。治験期間を通じて非日本人が日本人より平均日中眼圧変化量が大きかったが、それぞれの集団のベースラインにおける平均日中眼圧（Mean ± SD）は非日本人で 25.3 ± 2.47 mmHg、日本人で 22.9 ± 0.84 mmHg と非日本人の方が高かったためと考えられる。また、それぞれの集団の Month 3 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率は非日本人で-29.2%、日本人で-27.6%であり、非日本人と日本人の集団において同程度の眼圧下降作用を認めた。

2.5.4.4 長期点眼時の有効性

2.5.4.4.1 長期投与時の眼圧下降作用

両眼が原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、偽落屑緑内障、色素性緑内障又は高眼圧症と診断された患者を対象に 1～35 日間の Washout 後、有効性評価眼の Visit 2 (Baseline) の日中眼圧によって、コホート 1 又はコホート 2 に分けた後、コホート 2 に該当する被験者に対し、グループ 2 又はグループ 3 に 1：1 の割合で無作為に割付けた。グループ 1（コホート 1）及びグループ 2 は 0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、21:00（±60 分）、両眼に点眼し、グループ 3 は 0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、21:00（±60 分）両眼、0.5% チモロール点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、〔9:00（±60 分）、21:00（±60 分）〕両眼に点眼し、投与後 52 週の安全性及び有効性について検討した。

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、投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) のすべての観察時点において統計的に有意な眼圧下降 ($P < 0.0001$) を示した。投与後 52 週 (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±標準偏差）は、グループ 1 で-4.40 ± 1.556 mmHg、グループ 2 で-6.38 ± 1.998 mmHg、グループ 3 で-7.51 ± 1.795 mmHg であり、ベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準偏差）は、グループ 1 で-23.25 ± 8.054 %、グループ 2 で-27.31 ± 7.916 %、グループ 3 で-31.12 ± 6.375 %であった。このことから、0.002% STN1012600 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、0.5%チモロール点眼液との併用療法により、0.002% STN1012600 点眼液単剤療法と比較して相加的な眼圧下降作用が得られることが確認された。

2.5.4.4.2 投与後 24 時間及び投与後 24 時間以降の眼圧下降作用

長期に投与された試験（101260006LT 試験）において、0.002% STN1012600 点眼液を単剤で点眼するグループ（グループ 1 及びグループ 2）の同意が得られた被験者を対象に、投与後 52 週翌日 (Week 52 + 1 day) （投与後 52 週前日の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後 36 時間、40 時間、44 時間に該当）の眼圧について評価した。

ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率は、グループ 1 で-2.81 ± 1.745 mmHg 及び-14.66 ± 8.922 %、グループ 2 で-5.06 ± 1.724 mmHg 及び-21.91 ± 7.422 %であった。投与後 52 週と比較して眼圧下降作用は減弱したものの、いずれも統計的に有意な眼圧下降 ($P < 0.0001$) であった。また、投与後 52 週翌日の平均眼圧は、いずれの測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）においてもベースラインよりも低値であり、投与後 52 週と比較して眼圧下降作用は経時的に減弱したものの、ベースラインと比較して両グループともに統計的に有意な眼圧下降 ($P < 0.0001$) を示した。

また、ヨーロッパ（非日本人）で原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象に 0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）の夜間眼圧も含めた 24 時間眼圧下降特性及び 24 時間以降の眼圧下降作用を検討した〔第 II 相試験：012603SA 試験（参考資料 添付資料 5.3.5.1-4）〕。その結果、投与後 3 ヵ月における平均 24 時間眼圧は対照に設定したラタノプロスト群に比べ、0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）は低値を示したがその差は-0.88 mmHg であった。平均日中眼圧（08:00、12:00、16:00 及び 20:00）及び平均夜間眼圧（24:00 及び 04:00）においてもラタノプロスト群に比べ、0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）は低値を示し、その群間差は、平均日中眼圧で-0.51 mmHg、平均夜間眼圧で-1.61 mmHg と平均夜間眼圧において数値的に強い眼圧下降を示した。また、投与後 3 ヵ月翌日 (Month 3 + 1 day) においても、投与後 3 ヵ月 (Month 3) の結果と比較すると上昇したが、平均眼圧及び平均日中眼圧はベースライン値を下回っており、101260006LT 試験と類似した結果であった。

以上のことより、0.002% STN1012600 点眼液は夜間眼圧において強い眼圧下降作用を示し、投与後 24 時間以降も、眼圧下降作用が減弱するもののベースラインと比較して有意な眼圧下降を示す薬剤として期待できると考えられた。

2.5.4.5 用法・用量の検討

2.5.4.5.1 推奨用法・用量

用法について、アメリカで実施したONO-9054IOU002試験（参考資料 添付資料5.3.3.2-1）Part 1の結果、STN1012600点眼液（1回1滴1日1回点眼）の投与後14日におけるベースラインからの12時間にわたる4時点（08:00、12:00、16:00及び19:00）の平均日中眼圧変化量は-4.46 mmHg (0.0003%)、-7.82 mmHg (0.001%)、-5.46 mmHg (0.002%) 及び-7.67 mmHg (0.003%) で、8時間にわたる4時点（08:00、10:00、12:00及び16:00）の平均日中眼圧変化量は-4.61 mmHg (0.0003%)、-7.68 mmHg (0.001%)、-5.89 mmHg (0.002%) 及び-7.60 mmHg (0.003%) であり、すべての濃度において眼圧下降作用が確認されたため、1回1滴、1日1回点眼で開発を進めた。

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

以上より、STN1012600点眼液の用法を1回1滴、1日1回、用量を0.002%と設定し、0.005%ラタノプロスト点眼液に対する0.002% STN1012600点眼液の非劣性を検証する第III相検証試験（101260005LT試験）を実施した。101260005LT試験は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に1～35日間のWashout後、2群（0.002% STN1012600点眼液、0.005%ラタノプロスト点眼液）に無作為に割付け、評価者遮蔽下で、1回1滴、1日1回、3ヵ月点眼した。0.002%

STN1012600 点眼液の投与後 4 週の眼圧下降作用について 0.005%ラタノプロスト点眼液に対する非劣性を検証した結果、投与後 4 週における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 [LS Mean (SE)] は、STN1012600 群で-5.77 (0.160) mmHg、ラタノプロスト群で-6.10 (0.159) mmHg であった。MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差及びその 95%信頼区間は 0.32 mmHg 及び-0.120～0.769 mmHg であり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を超えなかった。また、投与後 2 週及び投与後 3 ヵ月においても MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差の 95%信頼区間は、投与後 2 週で-0.505～0.404 mmHg、投与後 3 ヵ月で-0.139～0.772 mmHg であり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を超えなかった。これらの結果から、0.002% STN1012600 点眼液の至適用量は 0.002%と判断した。

2.5.4.6 有効性のまとめ

1. STN1012600 点眼液の用法は 1 回 1 滴、1 日 1 回、至適用量は 0.002%であることが確認された。
2. 0.002% STN1012600 点眼液は、緑内障眼圧下降治療の第一選択薬である 0.005%ラタノプロスト点眼液に劣らない眼圧下降作用を示した。
3. 0.002% STN1012600 点眼液は、長期的に安定した眼圧下降作用を示した。
4. 0.002% STN1012600 点眼液は、年齢、性別、診断名等のいずれの部分集団においても良好な眼圧下降作用を示した。
5. 0.002% STN1012600 点眼液は、0.5%チモロール点眼液との併用において、相加的かつ長期的に安定した眼圧下降を示した。
6. 0.002% STN1012600 点眼液は、探索試験において、夜間眼圧について 0.005%ラタノプロスト点眼液に比べ数値的に強い眼圧下降作用を示し、投与後 24 時間以降は、前日の眼圧下降作用よりは減弱しているものの、ベースラインと比較して統計的に有意な眼圧下降を示した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性を評価した試験

STN1012600 点眼液の安全性の評価は、健康成人男性を対象とした国内第 I 相 PK 試験 (101260007LT) 、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした国際共同後期第 II 相試験 (012601IN) 及び国内第 III 相検証試験 (101260005LT) 、原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、偽落屑緑内障、色素性緑内障又は高眼圧症を対象とした国内第 III 相長期投与試験 (101260006LT) の結果に基づき実施した。ただし、健康成人を対象とした第 I 相 PK 試験 (101260007LT) の安全性については 2.5.5.3.1 に記載した。

安全性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.5.1-1 に、併合解析の集計方法を表 2.5.5.1-2 に示した。

表 2.5.5.1-1. 安全性を評価した臨床試験の一覧

試験名 (治験実施計画書番号)	デザイン (実施国)	対象 (人種)	治験使用薬 (用法用量)	安全性解析対象集団
第 I 相 PK 試験 (101260007LT)	単一施設、非遮蔽、単群試験 (日本)	健康成人男性 (日本人)	0.002% STN1012600 点眼液	8 例
国際共同後期第 II 相試験 (012601IN)	多施設、無作為化、評価者遮蔽、並行群間比較試験 (日本/アメリカ)	POAG OHT (日本人/非日本人)	0.0005%, 0.001%, 0.002%, 0.003% STN1012600 点眼液 プラセボ点眼液 0.005%ラタノプロスト点眼液	241 例 (日本人 114 例)
第 III 相検証試験 (101260005LT)	多施設、無作為化、評価者遮蔽、並行群間比較試験 (日本)	POAG OHT (日本人)	0.002% STN1012600 点眼液 0.005%ラタノプロスト点眼液	325 例
第 III 相長期投与試験 (101260006LT)	多施設、無作為化、非遮蔽、並行群間比較試験 (日本)	OAG OHT (日本人)	0.002% STN1012600 点眼液 0.5%チモロール点眼液	131 例

POAG：原発開放隅角緑内障、OAG：開放隅角緑内障、OHT：高眼圧症

Confidential

表 2.5.5.1-2. 併合解析の集計方法

併合解析	集団	使用データ（投与期間）
012601IN 試験の日本人及び 101260005L 試験	Placebo to 0.003% P2*	012601IN 試験 Placebo to 0.003%群日本人の 0.003% STN1012600 点眼液投与期間（48 日間）
	0.005% Latanoprost	012601IN 試験 ラタノプロスト群日本人（3 ヵ月間）、101260005LT 試験 ラタノプロスト群（3 ヵ月間）
	0.0005% STN1012600	012601IN 試験 0.0005% STN1012600 群日本人（3 ヵ月間）
	0.001% STN1012600	012601IN 試験 0.001% STN1012600 群日本人（3 ヵ月間）
	0.002% STN1012600	012601IN 試験 0.002% STN1012600 群日本人（3 ヵ月間）、101260005LT 試験 0.002% STN1012600 群（3 ヵ月間）
	0.003% STN1012600	012601IN 試験 0.003% STN1012600 群日本人（3 ヵ月間）

* Placebo to 0.003% 群は、Week 6 までプラセボ点眼液を投与し、その後 0.003% STN1012600 点眼液を Month 3 まで投与した。本集団は、0.003% STN1012600 点眼液投与期間中の有害事象を集計した。

2.5.5.2 安全性の評価方法

第 I 相 PK 試験 (101260007LT) において、有害事象及び副作用、12 誘導心電図、国際共同後期第 II 相試験 (012601IN) において、有害事象、矯正視力、眼症状、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、中心角膜厚、写真による虹彩の色／睫毛／眼瞼、血圧・脈拍数及び臨床検査、第 III 相検証試験 (101260005LT) において、有害事象、視力検査、細隙灯顕微鏡検査及び血圧・脈拍数、第 III 相長期投与試験 (101260006LT) において、有害事象、臨床検査値、血圧・脈拍数、視力検査、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚及び虹彩／睫毛／眼瞼の変化を安全性の観察項目とした。

すべての治験使用薬点眼開始から最終規定来院日又は治療期中止時までに治験使用薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）とし、治験使用薬との因果関係の有無は問わなかった。ただし、対象疾患の症状の自然な変動は有害事象としなかった。また、治験使用薬との因果関係ありと判断されたものを副作用とした。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 健康成人を対象とした試験

第 I 相 PK 試験(101260007LT)において有害事象は 100%（8/8 例）に認められ、結膜充血が 100%（8/8 例）、点状角膜炎が 12.5%（1/8 例）であった。認められた有害事象は、すべて治験使用薬との因果関係あり（副作用）と判断された。有害事象の程度はいずれも軽度で、無処置にて回復した。全身性（眼以外）の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び他の重要な有害事象（治験の中止に至った有害事象）は認められなかった。

2.5.5.3.2 患者を対象とした試験

併合解析において 0.002% STN1012600 群の発現頻度は 50.3%（92/183 例）であり、ラタノプロスト群 41.8%（77/184 例）と比較し大きな差異はなかった。副作用は 0.002% STN1012600 群で 34.4%（63/183 例）、ラタノプロスト群で 20.7%（38/184 例）に認められた。

また、長期投与試験 (101260006LT) において有害事象は全体の 86.3%（113/131 例）に認められ、単剤群（グループ 1＋グループ 2）で 82.4%（75/91 例）、0.5%チモロール点眼液併用群（グループ 3）で 95.0%（38/40 例）であった。副作用は全体で 61.1%（80/131 例）、単剤群（グループ 1＋グループ 2）で 59.3%（54/91 例）、併用群（グループ 3）で 65.0%（26/40 例）であった。副作用の程度は、中等度の 1 例〔「角膜炎 (Keratitis)」、グループ 1〕を除き、すべて軽度であった。

2.5.5.3.3 重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.1 死亡又は重篤な有害事象

安全性を評価した 4 試験（101260007LT、012601IN、101260005LT 及び 101260006LT）のうち、101260005LT 試験の 0.002% STN1012600 群において「虚血性心疾患による溺水吸引」による死亡が 1 例、ラタノプロスト群において「心筋梗塞」による死亡が 1 例認められたが、いずれも治験使用薬との因果関係は否定された。101260007LT 試験、012601IN 試験及び 101260006LT 試験では、死亡例は認められなかった。

また、死亡以外の重篤な有害事象は、012601IN 試験の Placebo - 0.003% STN1012600 群（プラセボ投与期間中に発現）において「筋力低下（CRF 記載：左手脱力）」が 1 例、101260005LT 試験のラタノプロスト群において「脊椎圧迫骨折（CRF 記載：腰椎圧迫骨折）」及び「胆管結石（CRF 記載：胆管結石の悪化）」が各 1 例、101260006LT 試験のグループ 1 に「不安定狭心症」、「真珠腫〔CRF 記載：真珠腫性中耳炎（右）〕」、「大腸ポリープ」が各 1 例、グループ 2 に「結腸癌（CRF 記載：盲腸癌）」、「大腸ポリープ」が各 1 例、グループ 3 に「肺炎（CRF 記載：急性肺炎）」、「蜂巣炎〔CRF 記載：蜂窩織炎（左膝）〕」、「大腸ポリープ」が各 1 例

に認められたが、いずれも治験使用薬との因果関係は否定された。101260007LT 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.3.2 その他の重要な有害事象

安全性を評価した 4 試験（101260007LT、012601IN、101260005LT 及び 101260006LT）のうち、死亡を除いた有害事象のため投与中止に至った症例は、012601IN 試験の 0.002% STN1012600 群で 2.3%（1/44 例）、0.003% STN1012600 群で 2.2%（1/45 例）、ラタノプロスト群で 2.3%（1/44 例）、101260005LT 試験の 0.002% STN1012600 群で 1.2%（2/162 例）、ラタノプロスト群で 3.7%（6/163 例）、101260006LT 試験全体で 6.1%（8/131 例）報告された。

事象別では「結膜充血」による中止症例が最も多かった。0.005%ラタノプロスト点眼液と比較して 0.002% STN1012600 点眼液で中止例が多くなる傾向はなかった。101260007LT 試験では、治験使用薬の投与中止に至った症例は認められなかった。

2.5.5.3.4 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.3.4.1 併合解析

比較的よく見られる有害事象（発現頻度 2%以上）は、0.002% STN10126 群では「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) 」30.6%（56/183 例）、「点状角膜炎 (Punctate keratitis) 」2.7%（5/183 例）、「COVID-19 (COVID-19)」2.7%（5/183 例）、「眼そう痒症 (Eye pruritus) 」2.2%（4/183 例）、「上咽頭炎 (Nasopharyngitis) 」2.7%（5/183 例）、「ドライアイ (Dry eye) 」2.2%（4/183 例）、「眼瞼紅斑 (Erythema of eyelid) 」2.2%（4/183 例）であり、ラタノプロスト群では「結膜充血」13.6%（25/184 例）、「点状角膜炎」6.5%（12/184 例）、「眼刺激 (Eye irritation) 」4.3%（8/184 例）、「COVID-19」2.7%（5/184 例）、「眼そう痒症」2.2%（4/184 例）であった。ラタノプロスト群と比較して 0.002% STN10126 群の発現頻度が高かった事象は、「結膜充血」、「上咽頭炎」、「ドライアイ」及び「眼瞼紅斑」であったが、「結膜充血」の 3 例を除き、すべて軽度であった。

また、比較的よく見られる副作用（発現頻度 2%以上）は、0.002% STN10126 群では「結膜充血」28.4%（52/183 例）、「ドライアイ」2.2%（4/183 例）、「眼瞼紅斑」2.2%（4/183 例）であり、ラタノプロスト群では「結膜充血」9.2%（17/184 例）、「眼刺激」4.3%（8/184 例）であった。

なお、STN10126 点眼液ではいずれの濃度群においても、最も高頻度に認められた有害事象は「結膜充血」であった。

2.5.5.3.4.2 長期投与試験 (101260006LT)

比較的よく見られる有害事象（発現頻度 5%以上）は、単剤群（グループ 1+グループ 2）では「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) 」29.7%（27/91 例）、「睫毛の成長 (Growth of eyelashes) 」28.6%（26/91 例）、「睫毛変化 (Eyelash changes) 」16.5%（15/91 例）、「眼瞼のうぶ毛変化 (Eyelid vellus hair changes) 」14.3%（13/91 例）、「睫毛剛毛化 (Eyelash thickening) 」

12.1%（11/91 例）、「上咽頭炎 (Nasopharyngitis) 」9.9%（9/91 例）、「眼瞼色素沈着 (Blepharal pigmentation) 」8.8%（8/91 例）、「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic) 」5.5%（5/91 例）、「点状角膜炎 (Punctate keratitis) 」5.5%（5/91 例）であり、併用群（グループ 3）では「睫毛の成長」42.5%（17/40 例）、「結膜充血」32.5%（13/40 例）、「眼瞼のうぶ毛変化」15.0%（6/40 例）、「睫毛変化」7.5%（3/40 例）、「眼瞼色素沈着」7.5%（3/40 例）、「眼刺激 (Eye irritation) 」7.5%（3/40 例）、「胃腸炎 (Gastroenteritis) 」7.5%（3/40 例）、「湿疹 (Eczema) 」7.5%（3/40 例）、「睫毛剛毛化」5.0%（2/40 例）、「アレルギー性結膜炎」5.0%（2/40 例）、「点状角膜炎」5.0%（2/40 例）、「睫毛色素過剰 (Eyelash hyperpigmentation) 」5.0%（2/40 例）、「眼瞼紅斑 (Erythema of eyelid) 」5.0%（2/40 例）、「コロナウイルス感染 (Coronavirus infections) 」5.0%（2/40 例）、「COVID-19 (COVID-19)」5.0%（2/40 例）、「咽頭炎 (Pharyngitis)」5.0%（2/40 例）であった。高頻度に認められた有害事象の程度はすべて軽度であった。

比較的よく見られる副作用（発現頻度 5%以上）は、単剤群（グループ 1+グループ 2）では「睫毛の成長 (Growth of eyelashes) 」28.6%（26/91 例）、「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) 」29.7%（27/91 例）、「睫毛変化 (Eyelash changes) 」16.5%（15/91 例）、「眼瞼のうぶ毛変化(Eyelid vellus hair changes) 」14.3%（13/91 例）、「睫毛剛毛化 (Eyelash thickening) 」12.1%（11/91 例）、「眼瞼色素沈着 (Blepharal pigmentation) 」8.8%（8/91 例）であり、併用群（グループ 3）では「睫毛の成長」42.5%（17/40 例）、「結膜充血」30.0%（12/40 例）、「眼瞼のうぶ毛変化」15.0%（6/40 例）、「睫毛変化」7.5%（3/40 例）、「眼瞼色素沈着」7.5%（3/40 例）、「眼刺激 (Eye irritation) 」7.5%（3/40 例）、「睫毛剛毛化」5.0%（2/40 例）、「睫毛色素過剰 (Eyelash hyperpigmentation) 」5.0%（2/40 例）、「眼瞼紅斑 (Erythema of eyelid) 」5.0%（2/40 例）であった。高頻度に認められた副作用の程度はすべて軽度であった。

上述の併合解析と比較し、長期投与試験では眼瞼及び睫毛に関する発現頻度が高かった。なお、虹彩色、睫毛、眼瞼の変化に関する有害事象が発現した症例の割合*は、単剤群／併用群でそれぞれ 1.1%（1/91 例）／0.0%（0/40 例）、40.7%（37/91 例）／47.5%（19/40 例）、20.9%（19/91 例）／17.5%（7/40 例）であり、睫毛及び眼瞼の変化に関連した有害事象は高頻度に認められたが、虹彩色の変化に関する有害事象の発現頻度は低かった。

*虹彩：Iris hyperpigmentation、睫毛：Growth of eyelashes、Eyelash thickening、Eyelash changes、Eyelash hyperpigmentation、Trichiasis、Trichomegaly、眼瞼：Blepharal pigmentation、Eyelid vellus hair changes、Hypertrichosis を集計。

また、長期投与試験 (101260006LT) で高頻度に認められた「結膜充血」の初回発現時期は、単剤群で 1～30 日 24.2%（22/91 例）、31～90 日 2.2%（2/90 例）、91～180 日 0.0%（0/87 例）、181～270 日 3.5%（3/86 例）、271～360 日 0.0%（0/84 例）、361 日以降 0.0%（0/71 例）、0.5%チモロール併用群（グループ 3）で 1～30 日 25.0%（10/40 例）、31～90 日 2.5%（1/40 例）、91～180 日 2.5%（1/40 例）、181～270 日 2.6%（1/39 例）、271～360 日 0.0%（0/38 例）、361 日以降 0.0%（0/25 例）であり、初回発現時期は 1～30 日が最も多く、治験期間後半に発現率が増加する傾向は見られなかった。「睫毛の成長」の初回発現時期は、単剤群で 1～30 日 6.6%（6/91

例）、31～90 日 14.4%（13/90 例）、91～180 日 5.7%（5/87 例）、181～270 日 1.2%（1/86 例）、271～360 日 1.2%（1/84 例）、361 日以降 0.0%（0/71 例）、0.5%チモロール併用群（グループ 3）で 1～30 日 2.5%（1/40 例）、31～90 日 20.0%（8/40 例）、91～180 日 5.0%（2/40 例）、181～270 日 7.7%（3/39 例）、271～360 日 5.3%（2/38 例）、361 日以降 4.0%（1/25 例）であり、初回発現時期は 31～90 日が最も多く、治験期間後半に発現率が増加する傾向は見られなかった。

2.5.5.3.5 特別な患者集団における安全性

2.5.5.3.5.1 高齢者、小児

併合解析における 0.002% STN1012600 群の年齢別の有害事象の発現頻度は、65 歳未満で 55.6%（50/90 例）、65 歳以上で 45.2%（42/93 例）、副作用の発現頻度は 65 歳未満で 42.2%（38/90 例）、65 歳以上で 26.9%（25/93 例）であった。いずれかの年齢で 5%以上認められた有害事象は、「結膜充血」65 歳未満 41.1%（37/90 例）及び 65 歳以上 20.4%（19/93 例）であった。

長期投与試験 (101260006LT) 全体における年齢別の有害事象の発現頻度は、65 歳未満で 84.2%（48/57 例）、65 歳以上で 87.8%（65/74 例）、副作用の発現頻度は 65 歳未満で 70.2%（40/57 例）、65 歳以上で 54.1%（40/74 例）であった。いずれかの年齢で 5%以上認められた有害事象は、「結膜充血」65 歳未満 33.3%（19/57 例）及び 65 歳以上 28.4%（21/74 例）、「睫毛の成長」65 歳未満 33.3%（19/57 例）及び 65 歳以上 32.4%（24/74 例）、「睫毛変化」65 歳未満 17.5%（10/57 例）及び 65 歳以上 10.8%（8/74 例）、「睫毛剛毛化」65 歳未満 12.3%（7/57 例）及び 65 歳以上 8.1%（6/74 例）、「アレルギー性結膜炎」65 歳未満 8.8%（5/57 例）及び 65 歳以上 2.7%（2/74 例）、「眼瞼のうぶ毛変化」65 歳未満 8.8%（5/57 例）及び 65 歳以上 18.9%（14/74 例）、「眼瞼色素沈着」65 歳未満 7.0%（4/57 例）及び 65 歳以上性 9.5%（7/74 例）、「点状角膜炎」65 歳未満 7.0%（4/57 例）及び 65 歳以上 4.1%（3/74 例）、「眼刺激」65 歳未満 5.3%（3/57 例）及び 65 歳以上 0.0%（0/74 例）、「睫毛色素過剰」65 歳未満 3.5%（2/57 例）及び 65 歳以上 5.4%（4/74 例）、「上咽頭炎」65 歳未満 8.8%（5/57 例）及び 65 歳以上 6.8%（5/74 例）、「湿疹」65 歳未満 1.8%（1/57 例）及び 65 歳以上 6.8%（5/74 例）、「齲歯」65 歳未満 5.3%（3/57 例）及び 65 歳以上 1.4%（1/74 例）、「季節性アレルギー」65 歳未満 7.0%（4/57 例）及び 65 歳以上 0.0%（0/74 例）、「口腔咽頭痛」65 歳未満 5.3%（3/57 例）及び 65 歳以上 0.0%（0/74 例）であった。

以上より、高齢者による 0.002% STN1012600 点眼液の安全性に大きな問題はないと考えられた。

なお、小児は組入れておらず、安全性に関する情報は得られていない。

2.5.5.3.5.2 妊婦・授乳婦

STN1012600 点眼液の臨床開発においては、妊婦、授乳婦、妊娠の可能性のある女性は選択・除外基準により除外したため、妊娠及び授乳時の安全性に関する情報は得られていない。

2.5.5.3.6 過量投与時の安全性

安全性を評価した4試験（012601IN、101260005LT、101260006LT及び101260007LT）において、用法を1回1滴、1日1回点眼と規定し、それぞれの試験で設定した点眼期間での安全性を確認した。0.002%STN1012600点眼液を規定より多く点眼した症例が第III相検証試験(101260005LT)で1例（治験期間中1日のみ片眼に1回2滴点眼）、長期投与試験(101260006LT)で1例（治験期間中1日のみ1日2回点眼）に認められたが、関連する有害事象の発現はなかった。

2.5.5.3.7 有害事象の予防・軽減・管理方法

治験中に認められた有害事象は、多くが軽度の眼の有害事象であった。このことから、通常診療内での検査・観察以外に、特段の有害事象の予防・軽減・管理方法は不要と考えた。

2.5.5.3.8 薬物相互作用

2.5.5.3.8.1 0.5%チモロール点眼液との併用

長期投与試験(101260006LT)において、有害事象は全体の86.3%（113/131例）に認められ、単剤群のグループ1で87.8%（43/49例）、グループ2で76.2%（32/42例）、グループ1+グループ2で82.4%（75/91例）、併用群のグループ3で95.0%（38/40例）であった。副作用は、全体で61.1%（80/131例）、単剤群のグループ1で59.2%（29/49例）、グループ2で59.5%（25/42例）、グループ1+グループ2で59.3%（54/91例）、併用群のグループ3で65.0%（26/40例）であった。0.002%STN1012600点眼液単剤を使用したグループ1及びグループ2と、0.002%STN1012600点眼液と0.5%チモロール点眼液を併用したグループ3の有害事象及び副作用の発現率に大きな差異は認めず、副作用の程度は中等度の1例〔「角膜炎(Keratitis)」、グループ1〕を除き、すべて軽度であった。

以上より、0.002%STN1012600点眼液と0.5%チモロール点眼液の併用に特段の懸念はないと考えられた。

2.5.5.4 臨床検査値の評価

国際共同後期第II相試験(012601IN)において、臨床検査値の変動から安全性に問題は認められなかった。

また、第III相長期投与試験(101260006LT)において、いずれのグループ、検査値においても、大きな変動は認められなかった。

2.5.5.5 血圧・脈拍数の評価

国際共同後期第 II 相試験 (012601IN) において、特筆すべき安全性の問題は特定されなかった。

第 III 相検証試験 (101260005LT) において、いずれの群も大きな変動なく推移した。

また、第 III 相長期投与試験 (101260006LT) において、いずれのグループにおいても、測定時点ごとのベースラインからの変化値に大きな変動は認めなかった。

2.5.5.6 眼科検査結果の評価

2.5.5.6.1 細隙灯顕微鏡検査

国際共同後期第 II 相試験 (012601IN) において、細隙灯顕微鏡検査の重症度スコアのわずかな悪化（1 段階）が観察された（結膜充血：被験者の 14%以下、角膜染色：被験者の 5%以下）が、特筆すべき安全性の問題は特定されなかった。

第 III 相検証試験 (101260005LT) において、角膜フルオレセイン染色及び結膜充血を除き、いずれのグループにおいても、有効性評価眼及び対側眼ともに各所見のスコアに大きな変動は認めなかった。0.002%STN1012600 群の結膜充血スコア（スコア 0、1、2、3 で評価）は、ベースライン時にスコア 1 を 3.7%（12/324 眼）に認め、Week 2 及び Week 4 で 14.8%（48/324 眼）及び 14.2%（45/318 眼）と、ベースライン時に比べスコア 1 は発現割合が増加していたものの、Month 3/中止時で 8.0%（26/324 眼）と減少した。また、スコア 2 は Week 2 及び Week 4 で 1.2%（4/324 眼）及び 1.3%（4/318 眼）と、ベースライン時に比べ発現割合が微増していたものの、Month 3/中止時では 0.6%（2/324 眼）と減少した。スコア 3 は Month 3/中止時で 0.6%（2/324 眼）に認めた。角膜フルオレセイン染色スコア（スコア 0、1、2、3 で評価）は、ベースライン時にスコア 1 を 3.7%（12/324 眼）、スコア 2 を 0.6%（2/324 眼）に認め、スコア 1 は Week 2、Week 4 及び Month 3/中止時で 4.9%（16/324 眼）、6.0%（19/318 眼）及び 4.9%（16/324 眼）、スコア 2 は Week 2、Week 4 及び Month 3/中止時で 0.6%（2/324 眼）、0.3%（1/318 眼）及び 0.3%（1/324 眼）とスコア 1 がベースライン時と比べて発現割合は微増していた。スコア 3 はいずれの時期においても認めなかった。

第 III 相長期投与試験 (101260006LT) において、角膜フルオレセイン染色及び結膜充血を除き、いずれのグループにおいても、有効性評価眼及び対側眼ともに各所見のスコアに大きな変動は認めなかった。治験期間中にスコアが 2 段階以上悪化した症例は、角膜フルオレセイン染色 2 例（グループ 1：1 例、グループ 2：1 例）、結膜充血 1 例（グループ 1：1 例）のみであった。

2.5.5.6.2 虹彩、睫毛、眼瞼の変化

国際共同後期第 II 相試験 (012601IN) において、睫毛の長さ及び太さの増加が少数の被験者（1～4 例/群、2～10%）で認められたが、特筆すべき安全性の問題は特定されなかった。

第 III 相長期投与試験 (101260006LT) において、各評価項目について、投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) に増加の変化が認められた症例の割合は、虹彩色素沈着の有効性評価眼で 0.0～0.8%、対側眼で 0.0～0.8%、睫毛の長さの有効性評価眼で 3.8～37.5%、対側眼で 3.8～38.3%、睫毛の太さの有効性評価眼で 3.8～31.7%、対側眼で 3.8～30.8%、睫毛の色調の有効性評価眼で 2.3～19.2%、対側眼で 2.3～17.5%、睫毛の本数の有効性評価眼で 0.8～27.5%、対側眼で 0.8～25.8%、眼瞼の色素沈着の有効性評価眼で 0.0～6.5%、対側眼で 0.0～6.5%、眼瞼の多毛の有効性評価眼で 0.8～16.7%、対側眼で 0.8～16.7%であった。治験使用薬投与後に睫毛及び眼瞼に関する評価項目が増加した症例は多かったが、虹彩色素沈着の増加が認められた症例は 1 例のみであった。上眼瞼溝深化は認められなかった。

2.5.5.6.3 その他の眼科検査（視力検査、眼症状、中心角膜厚、眼底検査）結果の評価

評価を行った各試験において、安全性上の問題は特段認めなかった。

2.5.5.7 12 誘導心電図の評価

第 I 相 PK 試験 (101260007LT) において、治験期間中に正常範囲内から異常に変動した症例は認められず、関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.8 安全性のまとめ

1. 因果関係ありと判断された死亡例はなかった。STN1012600 群の死亡以外の重篤な有害事象は、012601IN 試験の Placebo - 0.003% STN1012600 群（プラセボ投与期間中に発現）で「筋力低下（CRF 記載：左手脱力）」が 1 例、101260006LT 試験のグループ 1 で「不安定狭心症」、「真珠腫〔CRF 記載：真珠腫性中耳炎（右）〕」、「大腸ポリープ」が各 1 例、グループ 2 で「結腸癌（CRF 記載：盲腸癌）」、「大腸ポリープ」が各 1 例、グループ 3 で「肺炎（CRF 記載：急性肺炎）」、「蜂巣炎〔CRF 記載：蜂窩織炎（左膝）〕」、「大腸ポリープ」が各 1 例に認められたが、いずれも治験使用薬との因果関係は否定された。

2. STN1012600 群の死亡を除いた有害事象のため投与中止に至った症例は、012601IN 試験の 0.002% STN1012600 群で 2.3%（1/44 例）、0.003% STN1012600 群で 2.2%（1/45 例）、101260005LT 試験で 1.2%（2/162 例）、101260006LT 試験全体で 6.1%（8/131 例）報告された。事象別では「結膜充血」による中止症例が最も多かった。0.005%ラタノプロスト点眼液と比較して 0.002% STN1012600 点眼液で中止例が多くなる傾向はなかった。

3. 0.002% STN1012600 点眼液単剤投与時に最も多く認められた有害事象は「結膜充血」であり、長期投与試験（101260006LT）では「睫毛の成長」も高頻度に認められたが、そのほとんどは軽度であり、本剤の使用に問題はないと考えた。長期投与試験 (101260006LT) での初回発現時期は、「結膜充血」は 1～30 日、「睫毛の成長」は 31～90 日が最も多く、治験期間後半に発現率が増加する傾向は見られなかった。

4. 長期投与試験 (101260006LT) において 0.002%STN1012600 点眼液単剤を使用したグループ 1 及びグループ 2 と、0.002%STN1012600 点眼液と 0.5%チモロール点眼液を併用したグループ 3 の有害事象及び副作用の発現率に大きな差異は認めず、副作用の程度は中等度の 1 例〔「角膜炎 (Keratitis)」、グループ 1〕を除き、すべて軽度であった。このことから、0.002%STN1012600 点眼液と 0.5%チモロール点眼液の併用に特段の懸念はないと考えられた。
5. 第 I 相 PK 試験 (101260007LT) において、日本人における QT/QTc 延長と催不整脈作用の潜在的可能性は認めなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 新規作用機序による眼圧下降作用を有する

緑内障診療ガイドライン（第 5 版）において眼圧下降における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬単剤による治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の切り替えあるいは作用機序の異なる薬剤の追加併用が推奨されている[1]。臨床現場では、緑内障治療薬の第一選択薬として FP 作動薬、EP2 作動薬及びβ遮断薬が主に使用されているが、単剤で目標眼圧を達成出来ない場合も多く、さらなる眼圧下降作用を得るために作用機序の異なる薬剤の追加併用や配合剤が使用されており、さらに強力な眼圧下降剤や、新たな作用機序の眼圧下降剤が必要とされている。

0.005%ラタノプロスト点眼液を対照とした原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者での比較試験（101260005LT 試験）において、0.005%ラタノプロスト点眼液に対する 0.002% STN1012600 点眼液の 1 日 1 回点眼における眼圧下降作用の非劣性が検証された。セペタプロストの活性代謝物である ONO-AG-367 は、強力な FP 及び EP3 受容体アゴニスト活性を示し、FP 作動薬である 0.005%ラタノプロスト点眼液に劣らない眼圧下降作用を有することから、本剤は緑内障治療における新たな第一選択薬となることが期待できる。

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

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

また、0.005%ラタノプロスト点眼液を対照とした原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者での探索試験（012603SA 試験）において、0.002% STN1012600 点眼液は 0.005%ラタノプロスト点眼液と比較し、平均夜間眼圧は数値的に強い眼圧下降作用を示し、点眼後 24 時間を超える時点では、点眼後 24 時間までに比べ減弱するもののベースラインと比較して統計的に有意な眼圧下降を示した。101260006LT 試験においても、52 週点眼終了後翌々日（最終点眼後 36、40、44 時間）において最終点眼後 20 時間より減弱するもののベースライン時よりも統計的に有意な眼圧下降作用が確認された。

これらのことより、0.002% STN1012600 点眼液は、1 日 1 回点眼で 0.005%ラタノプロスト点眼液に劣らない安定した眼圧下降作用を長期に渡り提供でき、さらに夜間眼圧を含めた良好な 24 時間眼圧コントロールが期待できる薬剤であると考えられる。

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

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

2.5.6.1.4 第一選択薬である β 遮断薬に特徴的な副作用の懸念がない

β 遮断薬は循環器・呼吸器系への副作用の懸念から使用が不適切な患者も少なくないが、特徴的な副作用である徐脈、血圧低下、気管支収縮[1]は、評価した臨床試験において認められなかった。また、本剤と β 遮断薬の併用においても β 遮断薬に特徴的な副作用を増強しなかった。これらのことから、0.002% STN1012600 点眼液は β 遮断薬に特徴的な副作用の懸念のない新たな治療の選択肢を提供できると考えられる。

2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 結膜充血

0.002% STN1012600 点眼液単剤投与時に最も多く認められた有害事象は「結膜充血」であった。「結膜充血」は、併合解析の 0.002% STN1012600 群で 30.6%（56/183 例）、長期投与試験 (101260006LT) の 0.002% STN1012600 点眼液単剤群（グループ 1＋グループ 2）で 29.7%（27/91 例）、0.5%チモロール併用群（グループ 3）で 32.5%（13/40 例）に認められたが、重症度はほとんどが軽度であった。本事象による中止例は、国際共同後期第 II 相試験 (012601IN) で 1 例、第

III 相検証試験 (101260005LT) で 1 例に認められた。長期投与試験 (101260006LT) における「結膜充血」の初回発現時期は、0.002% STN1012600 点眼液単剤群で 1～30 日 24.2%（22/91 例）、31～90 日 2.2%（2/90 例）、91～180 日 0.0%（0/87 例）、181～270 日 3.5%（3/86 例）、271～360 日 0.0%（0/84 例）、361 日以降 0.0%（0/71 例）、0.5%チモロール併用群（グループ 3）で 1～30 日 25.0%（10/40 例）、31～90 日 2.5%（1/40 例）、91～180 日 2.5%（1/40 例）、181～270 日 2.6%（1/39 例）、271～360 日 0.0%（0/38 例）、361 日以降 0.0%（0/25 例）であり、初回発現時期は 1～30 日が最も多く、治験期間後半に発現率が増加する傾向は見られなかった。

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

2.5.6.2.2 睫毛の成長

「睫毛の成長」は長期投与試験で高頻度に認められた。「睫毛の成長」は、併合解析の 0.002% STN1012600 群で 0.5%（1/183 例）、長期投与試験 (101260006LT) の 0.002% STN1012600 点眼液単剤群（グループ 1＋グループ 2）で 28.6%（26/91 例）、0.5%チモロール併用群（グループ 3）で 42.5%（17/40 例）に認められたが、重症度はいずれも軽度であった。本事象による中止例は、長期投与試験 (101260006LT) の 0.002% STN1012600 点眼液単剤群 1 例に認められたが、重症度はいずれも軽度であった。長期投与試験 (101260006LT) における「睫毛の成長」の初回発現時期は、0.002% STN1012600 点眼液単剤群で 1～30 日 6.6%（6/91 例）、31～90 日 14.4%（13/90 例）、91～180 日 5.7%（5/87 例）、181～270 日 1.2%（1/86 例）、271～360 日 1.2%（1/84 例）、361 日以降 0.0%（0/71 例）、0.5%チモロール併用群（グループ 3）で 1～30 日 2.5%（1/40 例）、31～90 日 20.0%（8/40 例）、91～180 日 5.0%（2/40 例）、181～270 日 7.7%（3/39 例）、271～360 日 5.3%（2/38 例）、361 日以降 4.0%（1/25 例）であり、初回発現時期は 31～90 日が最も多く、治験期間後半に発現率が増加する傾向は見られなかった。以上より、本剤の使用に問題はないと考えた。

FP 作動薬では、睫毛多毛、虹彩・眼瞼色素沈着及び上眼瞼溝深化が特徴的な眼局所副作用として知られている[1]。

睫毛多毛や虹彩・眼瞼色素沈着に関連すると考えられる有害事象は、長期投与試験 (101260006LT) 全体で「睫毛の成長 (Growth of eyelashes) 」32.8%（43/131 例）、「睫毛変化 (Eyelash changes) 」13.7%（18/131 例）、「睫毛剛毛化 (Eyelash thickening) 」9.9%（13/131 例）、「眼瞼色素沈着 (Blepharal pigmentation) 」8.4%（11/131 例）、「睫毛色素過剰 (Eyelash hyperpigmentation) 」4.6%（6/131 例）、「虹彩色素過剰 (Iris hyperpigmentation) 」0.8%（1/131 例）、「長睫毛症 (Trichomegaly) 」0.8%（1/131 例）に認められ、上眼瞼溝深化について認められなかった。

これらの結果から、セペタプロストは EP3 受容体アゴニスト活性に加え、FP 受容体アゴニスト活性も有するため、FP 作動薬点眼中の患者に高頻度で認められる睫毛多毛、虹彩・眼瞼色素沈着が同程度発現すると考えられるが、上眼瞼溝深化についてはいずれの臨床試験においても認

められなかったことから、0.002% STN1012600 点眼液を使用する上で問題となる可能性は低いと考える。

2.5.6.3 結論

0.002% STN1012600 点眼液は、1 日 1 回点眼で、第一選択薬である FP 作動薬の 0.005%ラタノプロスト点眼液に劣らない眼圧下降効果を示し、長期にわたって眼圧のコントロールが可能であった。また、0.002% STN1012600 点眼液は、0.005%ラタノプロスト点眼液に対して 24 時間眼圧コントロール、特に夜間眼圧に対して優れた眼圧下降作用を示した。安全性の面においては FP 作動薬の課題である結膜充血や睫毛・眼瞼の変化を本剤でも同程度認めるものの、重症度はほとんどが軽度であり治療継続の上で問題となる可能性は低いと考えられた。一方、FP 作動薬の課題の一つである上眼瞼溝深化の発現を認めなかった。また、EP2 作動薬の課題である黄斑浮腫やβ遮断薬の課題である呼吸器系（喘息発作の誘発・増悪）や心循環系（心不全、洞性徐脈などの増悪）など全身性の副作用は 0.002% STN1012600 点眼液の長期投与において認められなかった。0.002% STN1012600 点眼液は 1 日 1 回点眼で FP 作動薬に効果が劣らず、夜間眼圧に対する強い効果や良好な 24 時間眼圧コントロールが期待され、さらに治療継続の妨げとなる上眼瞼溝深化、黄斑浮腫及び呼吸器系（喘息発作の誘発・増悪）や心循環系（心不全、洞性徐脈などの増悪）など全身性の副作用を特に認めず、患者のアドヒアランスやより安定した眼圧コントロールを考慮しながら治療方針を検討するとき、FP 作動薬と並ぶ治療薬の選択肢として、臨床上の意義があると考える。STN1012600 点眼液とβ遮断薬との併用においては、相加的で長期にわたって安定した眼圧下降作用が認められ、単剤療法と同程度に副作用の発現は認めたものの、いずれも軽度であり治験継続に影響はなかったことから、治療強化においても価値のある選択肢と考えられる。

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

2.5.7 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(11) 参天製薬株式会社. エイベリス®点眼液 0.002%/ エイベリス®ミニ点眼液 0.002% 医薬品インタビューフォーム. 2022 年 5 月改訂（第 7 版）.

(12) 杉山和久. 薬物療法の基本方針(第 1 選択薬，追加薬の選択). あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 146-149.

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

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

(15) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm. Res 1993, 10(7):1093-1095.

(16) Hammid A, Fallon JK, Lassila T, Vieiro P, Balla A, Gonzalez F, et al. Activity and expression of carboxylesterases and arylacetamide deacetylase in human ocular tissues. Drug Met Dispos. 2022;50:1483-1492.

(17) Sjöquist B, Stjernschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. Surv Ophthalmol. 2002;47:S6-S12.

(18) Satoh T, Taylor P, Bosron WF, Sanghani SP, Hosokawa M, La Du BN. Current progress on esterases: From molecular structure to function. Drug Met Dispos. 2002;30:488-93.

(19) Dahlin A, Geier E, Stocker SL, Cropp CD, Grigorenko E, Bloomer M, et al. Gene expression profiling of transporters in the solute carrier and ATP-binding cassette superfamilies in human eye Substructures. Mol Pharm. 2013;10:650-663.

(20) 塩川美菜子、井上賢治、富田剛司. 多施設における緑内障実態調査 2012 年版—薬物治療—. あたらしい眼科 2013;30(6):851-6.