目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法.....2

Confidential

表 2.7.1-1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
ONO-AG-367	セペタプロストの活性代謝物
STN1012600 点眼液	有効成分としてセペタプロストを含有する、申請製剤と同一処方の点眼液（「DE-126 点眼液」と表記される場合もある。）
OHT	Ocular hypertension（高眼圧症）
OAG	Open angle glaucoma（開放隅角緑内障）
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）
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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

セペタプロストはプロドラッグであり、点眼後生体内で速やかに加水分解され、活性体である ONO-AG-367 に代謝される。ONO-AG-367 は、FP 及び EP3 受容体に対して選択的に結合し、高いアゴニスト活性を有することから、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の体内動態を検討した。

健康成人男女における安全性及び忍容性試験として実施した第I相試験 (ONO-9054IOU001)、OHT 及び OAG 患者における安全性及び忍容性試験として実施した後期第I相試験 (ONO-9054IOU002)、並びに健康成人男性における安全性及び薬物動態試験として実施した第I相 PK 試験 (101260007LT) において、血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度を測定した。血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度測定のために、LC-MS/MS を用いた定量法を開発した。定量法はバリデーションを行い、いずれも評価基準を満たした。血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 の定量下限はそれぞれ 5 pg/mL 及び 1 pg/mL とした。定量法バリデーションの概要を表 2.7.1-2 に、バリデーション結果を表 2.7.1-3、表 2.7.1-4 及び表 2.7.1-5 に示す。

表 2.7.1-2. ヒト血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度定量法バリデーション概要

試料名及び試料量	測定対象/ 定量範囲 (pg/mL)	実施場所	添付資料
血漿 150 μL	セペタプロスト/ 5 – 5000 ONO-AG-367/ 1 –1000	日本	5.3.1.4-1
血漿 150 μL	ONO-AG-367/ 1 – 200	アメリカ	5.3.1.4-3
血漿 150 μL	セペタプロスト/ 5 – 5000	アメリカ	5.3.1.4-2

表 2.7.1-3. ヒト血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度定量法バリデーション結果（添付資料 5.3.1.4-1）

バリデーション項目	結果
選択性	男女各 3 例のブランク血漿において、セペタプロスト、ONO-AG-367 及びそれぞれの内標準物質[a]の保持時間付近に妨害ピークは認められなかった。
特異性	セペタプロスト添加ブランク血漿において、ONO-AG-367 のピークが認められたが、定量下限の 20%以下であった。 ONO-AG-367 添加ブランク血漿において、セペタプロストのピークは認められなかった。
直線性（重み付け：$1/x^2$）	セペタプロスト：5 – 5000 pg/mL ONO-AG-367：1 – 1000 pg/mL
測定内再現性	セペタプロスト：真度：92.0 – 111.8%、精度：1.2 – 5.9% ONO-AG-367：真度：94.0 – 108.6%、精度：0.6 – 5.0%
測定間再現性	セペタプロスト：真度：100.0 – 104.8%、精度：1.6 – 9.7% ONO-AG-367：真度：96.3 – 107.4%、精度：3.0 – 3.9%
マトリックス効果	セペタプロスト：真度：88.7 – 104.5%、精度：0.5 – 4.2% ONO-AG-367：真度：85.0 – 109.8%、精度：0.4 – 15.0%
キャリーオーバー	セペタプロスト：認められなかった。 ONO-AG-367：定量下限の 20%以下であった。 内標準物質：認められなかった。
凍結融解安定性	5 サイクル（凍結：-70°C 以下、融解：氷冷下）
短期安定性	24 時間（氷冷下）
長期安定性	90 日間（-15°C 以下及び-70°C 以下）
全血中安定性	1 時間（氷冷下）
注入試料中安定性	143 時間（10°C）
再注入再現性	123 時間（10°C）
標準溶液安定性	20 時間（室温）及び 17 日間（-70°C 以下）

a：セペタプロスト及び ONO-AG-367 の内標準物質として、それぞれ重水素標識化合物である ONO-AG-463 及び ONO-AG-467 を用いた。

表 2.7.1-4. ヒト血漿中 ONO-AG-367 濃度定量法バリデーション結果（添付資料 5.3.1.4-3）

バリデーション項目	結果
選択性	ONO-AG-367 及び内標準物質[a]の保持時間付近に妨害ピークは認められなかった。
直線性（重み付け：$1/x^2$）	1 – 200 pg/mL

Confidential

表 2.7.1-4. ヒト血漿中 ONO-AG-367 濃度定量法バリデーション結果（添付資料 5.3.1.4-3）（続き）

バリデーション項目	結果
測定内再現性	真度：83.4 – 101.0%、精度：8.6%以下
測定間再現性	真度：94.0 – 97.7%、精度：10.1%以下
マトリックス効果	真度：100 – 111%、精度：1.1 – 6.0%
キャリーオーバー	ONO-AG-367 及び内標準物質[a]の保持時間付近に妨害ピークは認められなかった。
凍結融解安定性	5 サイクル（凍結：-70°C、融解：氷冷下）
短期安定性	24 時間（氷冷下）
長期安定性	190 日（-20°C 及び-70°C）
全血中安定性	1 時間（室温及び氷冷下）
注入試料中安定性	146 時間（室温）
再注入再現性	121 時間（室温）
標準溶液安定性	18 時間（室温）及び 76 日間（4°C）

a：内標準物質として重水素標識化合物である ONO-AG-467 を用いた。

表 2.7.1-5. ヒト血漿中セペタプロスト濃度定量法バリデーション結果（添付資料 5.3.1.4-2）

バリデーション項目	結果
選択性	セペタプロスト及び内標準物質[a]の保持時間付近に妨害ピークは認められなかった。
直線性（重み付け：$1/x^2$）	5 – 5000 pg/mL
測定内再現性	真度：90.4 – 111.2%、精度：8.6%以下
測定間再現性	真度：93.1 – 101.8%、精度：10.3%以下
マトリックス効果	真度：99 – 100%、精度：0.7 – 2.6%
キャリーオーバー	セペタプロスト及び内標準物質[a]の保持時間付近に妨害ピークは認められなかった。
凍結融解安定性	5 サイクル（凍結：-70°C、融解：氷冷下）
短期安定性	18 時間（氷冷下）
長期安定性	184 日（-70°C）
注入試料中安定性	75 時間（室温）
再注入再現性	93 時間（室温）
標準溶液安定性	30 時間（室温）及び 109 日間（4°C）

a：内標準物質として重水素標識化合物である ONO-AG-463 を用いた。

Confidential

目次

2.7.2 臨床薬理試験.....3
2.7.2.1 背景及び概観.....3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....15
2.7.2.4 特別な試験.....20
2.7.2.5 付録.....20

表 2.7.2-1. 臨床薬理試験で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
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
ONO-AG-367	セペタプロストの活性代謝物
α_1-AGP	α_1-Acid glycoprotein（α_1-酸性糖蛋白）
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
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）
BChE	ブチリルコリンエステラーゼ
BCRP	Breast cancer resistant protein（乳癌耐性蛋白）
BSEP	Bile salt export pump（胆汁排泄ポンプ）
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）
[redacted]	[redacted] 社、[redacted]）
^{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）
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
MDR1	Multidrug resistance 1
NC	Not calculated（算出せず）
OAG	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）

略語又は用語	略さない表現又は定義
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）
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	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-450	セペタプロストの活性代謝物の β 酸化体
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
T_{max}	Time to reach maximum concentration（最高濃度到達時間）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

セペタプロストはプロドラッグであり、点眼後生体内で速やかに加水分解され、活性体である ONO-AG-367 に代謝される。ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験として、ONO-AG-367 の蛋白結合及び血球への分配、セペタプロストの肝細胞における代謝、ONO-AG-367 の肝代謝における CYP の関与、セペタプロストのヒトエステラーゼによる代謝、ONO-AG-367 による薬物代謝酵素の阻害、トランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害を評価した。

体内薬物動態を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。日本において、健康成人男性を対象に STN1012600 点眼液を点眼したときの薬物動態について評価した。また、外国において、健康成人男女を対象に STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）、OHT 及び OAG 患者を対象に STN1012600 点眼液を点眼したときの薬物動態について評価した。

表 2.7.2.1-1. 体内薬物動態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	対象（人種）	被験薬及び対照薬	解析対象症例数	投与期間
第 I 相 PK 試験 (101260007LT)	単一施設、非遮蔽、単群試験	健康成人男性（日本人）	0.002% STN1012600 点眼液 対照薬なし	8 例	7 日間

試験名 （治験実施計画書番号）	デザイン	対象 （人種）	被験薬及び対照薬	解析対象症例数	投与期間
第 I 相試験 （外国） (ONO-9054 IOU001)	単一施設、無作為化、二重遮蔽、単回用量漸増試験	健康成人男女 （非日本人）	0.00003% STN1012600 点眼液 0.0001% STN1012600 点眼液 0.0003% STN1012600 点眼液 0.001% STN1012600 点眼液 0.002% STN1012600 点眼液 0.003% STN1012600 点眼液	各群 6 例	1 日
後期第 I 相試験 （外国） (ONO-9054I OU002)	Part1（単回点眼/複数回点眼）： 単一施設、無作為化、二重遮蔽、用量漸増試験	OAG OHT （非日本人）	0.0003% STN1012600 点眼液 0.001% STN1012600 点眼液 0.002% STN1012600 点眼液 0.003% STN1012600 点眼液	各群 9 例	単回点眼：1 日 複数回点眼：14 日
	Part2（2 群クロスオーバー）：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 （朝及び夜点眼の 2 群クロスオーバー試験）	12 例	14 日 x 2 （2 回の投与期間の間に 14 日の washout）

Confidential

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 蛋白結合

添付資料 4.2.2.3-1

セペタプロストはプロドラッグで、各種非臨床試験（添付資料 4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-3）の結果から、生体内で活性体である ONO-AG-367 に速やかに代謝されることが明らかとなっている。そのため、ヒト血清、HSA 溶液及びヒト α_1-AGP 溶液における ^{3}H-ONO-AG-367（最終濃度：0.3～30 ng/mL）の蛋白結合を限外ろ過法により検討した。血清蛋白に対する結合率は 83.9%～85.4%を示し、0.3～30 ng/mL の濃度範囲で蛋白結合率の変化は認められなかった。ヒト血清とインキュベーションした ^{3}H-ONO-AG-367 (30 ng/mL) を、アセトニトリルによって抽出したところ、その抽出率は 95.2%であったことから、^{3}H-ONO-AG-367 とヒト血清蛋白との結合は可逆的であると考えられた。また、HSA 及びヒト α_1-AGP に対する ^{3}H-ONO-AG-367 の結合率は、それぞれ 77.8%及び 55.1%～56.7%であった。

2.7.2.2.1.2 血球への分配

添付資料 4.2.2.3-1

ヒトにおける ^{3}H-ONO-AG-367（最終濃度：0.3～30 ng/mL）の血球分配率を検討した。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、ONO-AG-367 濃度に依存した変動も認められなかった。

2.7.2.2.1.3 凍結肝細胞における代謝

添付資料 4.2.2.4-1

ヒト肝細胞と 500 ng/mL の ^{3}H-セペタプロストを 4 時間インキュベーションし、生成した代謝物を他の動物種と比較した。インキュベーション開始後 4 時間の試料中には、12 種の代謝物が認められ、未変化体であるセペタプロストの存在割合は 1%未満であった。主代謝物として ONO-AG-367 及びその β 酸化体である ONO-AG-450 が認められ、ヒト特異的代謝物は認められなかった。

2.7.2.2.1.4 ONO-AG-367 の肝代謝における CYP の関与

添付資料 4.2.2.4-4

ONO-AG-367（最終濃度：0.1～10 μmol/L）を NADPH 存在下、ヒト肝ミクロソーム中（最終蛋白濃度：0.5～2 mg protein/mL）で 2 時間インキュベートし、代謝における CYP の関与を調べた。その結果、反応液中 ONO-AG-367 濃度はインキュベーション開始直後から低下しなかったことから、ONO-AG-367 の代謝に CYP は関与しないと考えられた。

2.7.2.2.1.5　セペタプロストの代謝に関与するエステラーゼ分子種

添付資料 4.2.2.4-5

ヒト組み換え CES1 及び CES2、ヒト赤血球由来 AChE 及びヒト血清由来 BChE と ^{3}H-セペタプロスト（最終濃度：0.1 μmol/L）をそれぞれインキュベートし、反応液中 ^{3}H-セペタプロスト濃度の減少及び ^{3}H-ONO-AG-367 の生成を評価することにより、セペタプロストの代謝に関与するエステラーゼ分子種を検討した。反応液中 ^{3}H-セペタプロスト濃度の減少及び ^{3}H-ONO-AG-367 の生成は CES1 存在下においてのみ認められた。したがって、セペタプロストの ONO-AG-367 への加水分解代謝には CES1 が関与し、CES2、AChE 及び BChE は関与しないと考えられた。

2.7.2.2.1.6　薬物代謝酵素の阻害

添付資料 4.2.2.4-6

ONO-AG-367（最終濃度：0.001～1 μM）をヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の特異的な基質とインキュベートし、ONO-AG-367 が CYP 代謝活性を阻害する可能性を *in vitro* で評価した。ONO-AG-367 は、検討した全ての CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対して直接的な阻害、又は時間及び代謝依存的な阻害作用を示さなかった。

2.7.2.2.1.7　トランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害

添付資料 4.2.2.6-1

各種ヒトトランスポーター発現系細胞及び膜小胞を用いて、セペタプロスト及び ONO-AG-367 がトランスポーター（MDR1、BCRP、BSEP、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2）の基質となる可能性を検討した。その結果、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。

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。評価結果を表 2.7.2.2-1 に示す。セペタプロストは、BCRP (IC_{50}: 0.643 μmol/L)、MATE1 (IC_{50}: >20 μmol/L)、OATP1B1 (IC_{50}: >20 μmol/L)、OATP1B3 (IC_{50}: 14.5 μmol/L)、OCT1 (IC_{50}: 7.34 μmol/L) 及び OCT2 (IC_{50}: 0.346 μmol/L) の輸送活性を、ONO-AG-367 は BCRP (IC_{50}: >300 μmol/L)、OAT3 (IC_{50}: 11.6 μmol/L)、OATP1B1 (IC_{50}: 29.9 μmol/L)、OATP1B3 (IC_{50}: 36.2 μmol/L) 及び OCT2 (IC_{50}: 122 μmol/L) の輸送活性を阻害することが示唆された。

表 2.7.2.2-1. トランスポーター輸送活性に対するセペタプロスト及び ONO-AG-367 の阻害

トランスポーター	セペタプロスト		ONO-AG-367	
	最大阻害率 (%)	IC_{50} (μM) [a]	最大阻害率 (%)	IC_{50} (μM) [a]
BCRP	73	0.643	28	>300
BSEP	NIO	NA	NIO	NA
MDR1	NIO	NA	NIO	NA
MATE1	33	>20	NIO	NA
MATE2-K	NIO	NA	NIO	NA
OAT1	NIO	NA	NIO	NA
OAT3	NIO	NA	94	11.6
OATP1B1	42	>20	88	29.9
OATP1B3	59	14.5	91	36.2
OCT1	79	7.34	NIO	NA
OCT2	98	0.346	68	122

a：各被験物質濃度における平均値（3 例）を使用して算出

NA：該当なし

NIO：阻害せず（阻害率<20%）

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 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）を対象に 0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間両眼反復点眼し、点眼 1 及び 7 日目における点眼前（点眼 7 日目のみ）、点眼後 5、10、20、30 及び 45 分、1、1.5 及び 2 時間の血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度を測定した。血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、薬物動態パラメータを図 2.7.2.2-2 に示す。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。

Confidential

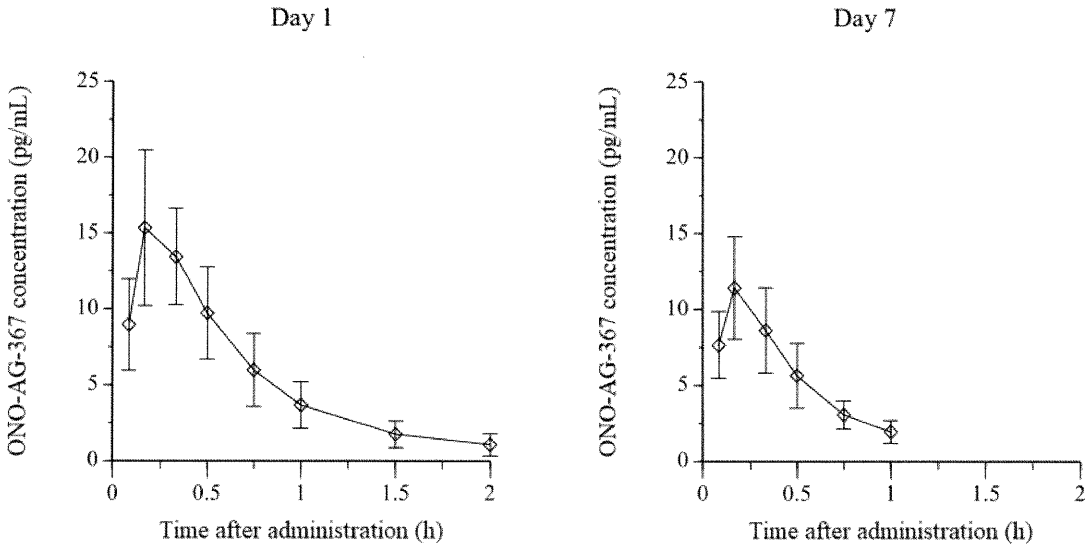


図 2.7.2.2-1. 健康成人（日本人）に 0.002% STN1012600 点眼液を反復点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移

各値は平均値±標準偏差（8 例）

点眼 7 日目の点眼前、点眼後 1.5 及び 2 h においては定量下限未満 (<5.00 pg/mL) が半数を超えたため、平均値及び標準偏差は表示せず。

表 2.7.2.2-2. 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

Confidential

2.7.2.2.2.2　　第 I 相試験 (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）を対象に 0.00003%、0.0001%、0.0003%、0.001%、0.002% 及び 0.003% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を 1 回 1 滴、単回両眼点眼し、点眼前、点眼後 5、10、20、30 及び 45 分、1、1.5、2、4、6、8、12 及び 24 時間の血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度を測定した。血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示す。血漿中セペタプロスト濃度は、1 被験者の 1 測定時点を除いてすべて定量下限未満 (<5.00 pg/mL) であった。血漿中 ONO-AG-367 濃度は、すべての用量において点眼後 10～15 分に C_{max} に達した後、0.48～0.83 時間の $T_{1/2}$ で消失した。ONO-AG-367 の AUC_{last} は、0.00003%～0.001%の点眼液濃度において用量に比例して増加したが、0.001%を上回る用量では用量比以上に増加した。また統計解析の結果、ONO-AG-367 の C_{max} は、検討した点眼液濃度範囲において、用量に比例して増加した。

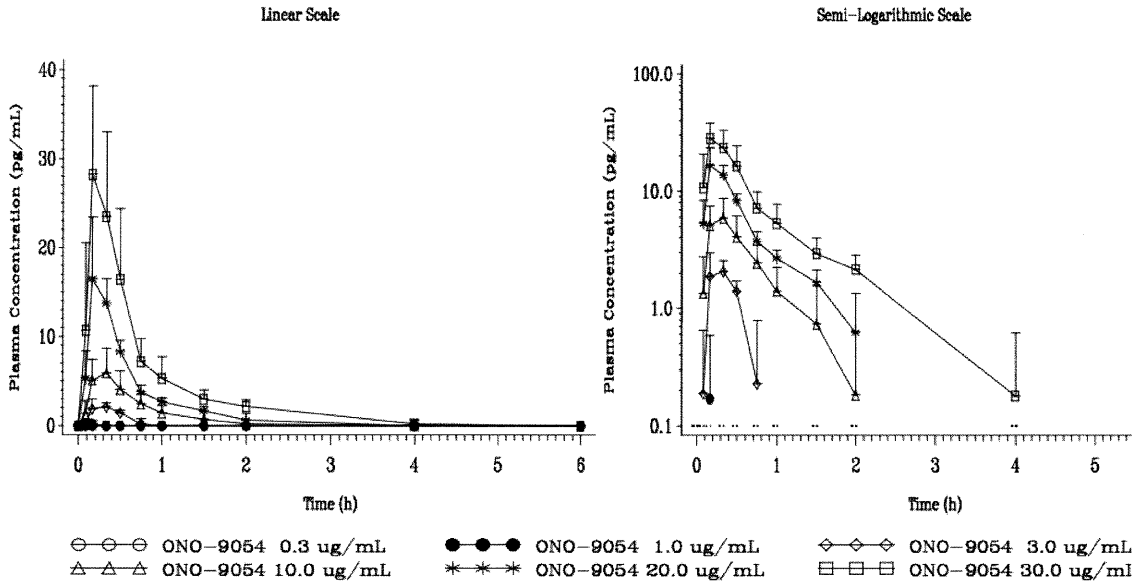


図 2.7.2.2-2.健康成人（非日本人）に STN1012600 点眼液を単回点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移

各値は平均値＋標準偏差（6 例）

0.0003% (3 μg/mL) 点眼後 20 及び 30 min、0.001% (10 μg/mL) 点眼後 20 及び 45 min は 5 例

0.001% (10 μg/mL) 点眼後 30 min は 4 例

Confidential

表 2.7.2.2-3. 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

2.7.2.2.2.3 後期第 I 相試験 (ONO-9054IOU002)

添付資料 5.3.3.2-1

(1) Part1

OHT 及び OAG 患者各群 9 例（非日本人）を対象に、0.0003%、0.001%、0.002%及び 0.003% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、単回両眼点眼し、3 日間休薬したのちに、1 回 1 滴、1 日 1 回、14 日間反復両眼点眼した。単回点眼及び反復点眼 14 日目の全身曝露の評価として、点眼前、点眼後 5、10、20、30 及び 45 分、1、1.5、2、4 及び 6 時間の血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度を測定した。血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移を図 2.7.2.2-3 及び図 2.7.2.2-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-5 に示す。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 $T_{1/2}$ で消失した。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。

Confidential

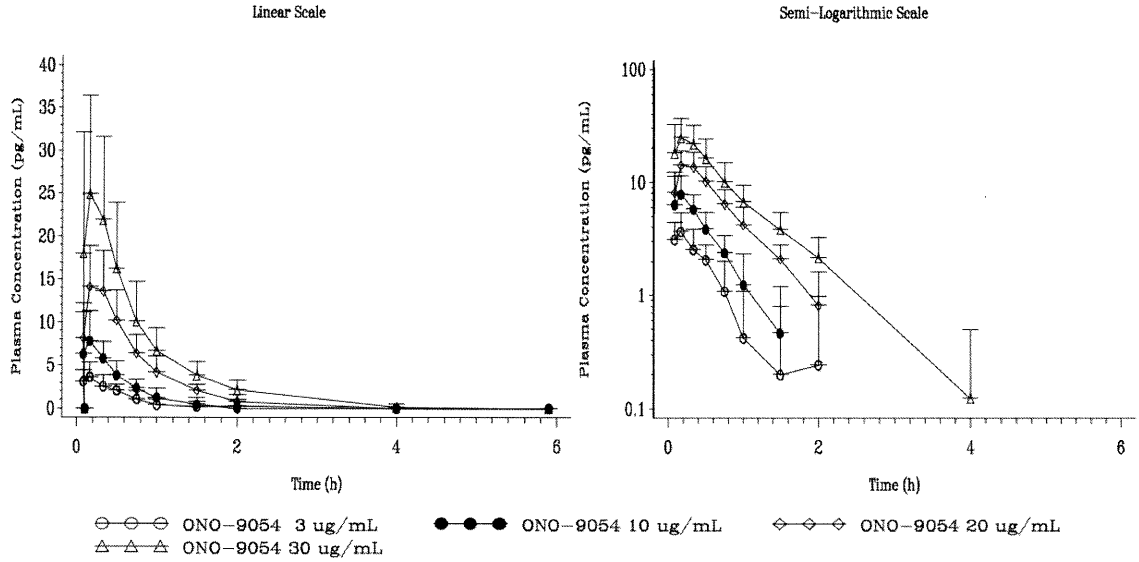


図 2.7.2.2-3. OHT 及び OAG 患者（非日本人）に STN1012600 点眼液を単回点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移

各値は平均値＋標準偏差（9 例）

0.0003% (3 μg/mL) 点眼後 10 min は 6 例

0.0003% (3 μg/mL) 点眼後 5 min は 7 例、0.001% (10 μg/mL) 点眼後 5 及び 30 min、0.002%及び 0.003% (20 及び 30 μg/mL) 点眼後 10 min は 8 例

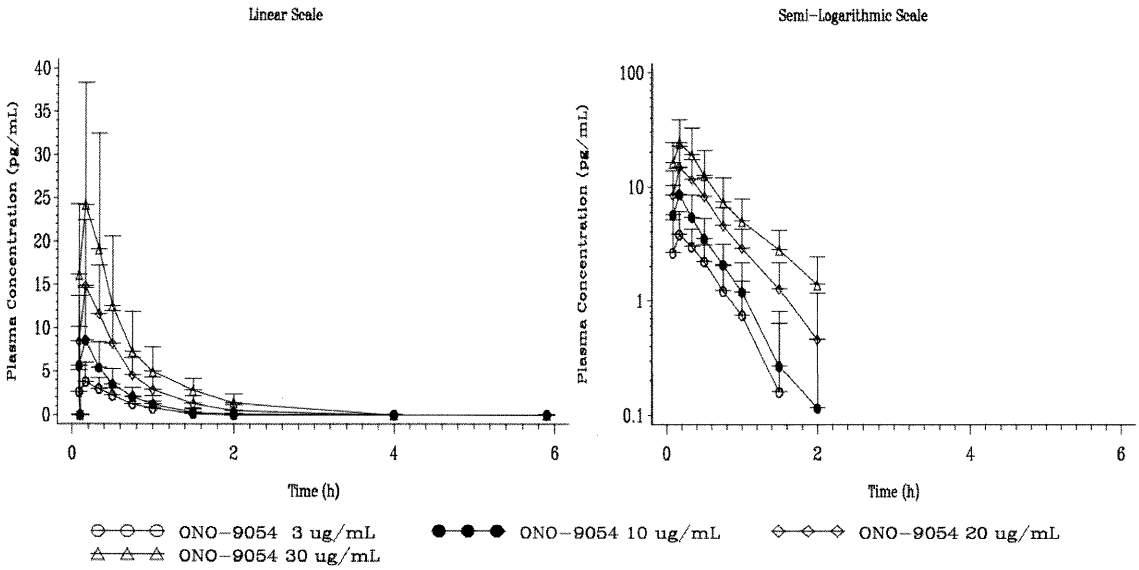


図 2.7.2.2-4. OHT 及び OAG 患者（非日本人）に STN1012600 点眼液を 14 日間反復点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移

各値は平均値＋標準偏差（9 例）

0.003% (30 μg/mL) は全時点 8 例（反復点眼 14 日目に投与していない 1 例を除外）

Confidential

表 2.7.2.2-4. OHT 及び OAG 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 2.7.2.2-5. OHT 及び OAG 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) Part2

OHT 及び OAG 患者 12 例（非日本人）を対象とした朝及び夜点眼の 2 群クロスオーバー試験にて、0.003% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、14 日間反復両眼点眼した。単回点眼及び反復点眼 14 日目の全身曝露の評価として、点眼前、点眼後 5、10、20、30 及び 45 分、1、1.5、2 及び 3 時間の血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 濃度を測定した。血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移を図 2.7.2.2-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示す。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 5～20 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。

Confidential

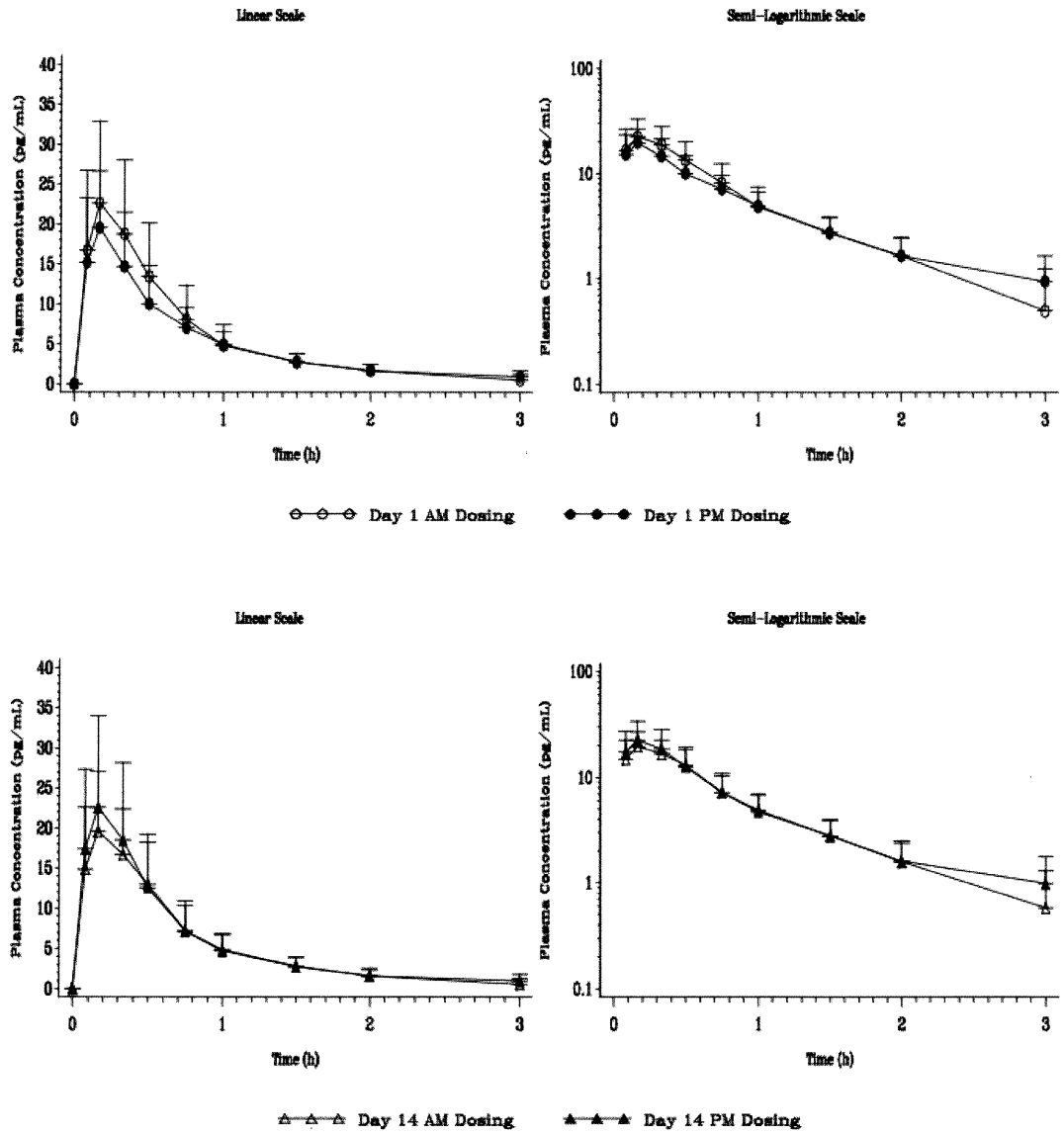


図 2.7.2.2-5. OHT 及び OAG 患者（非日本人）に 0.003% STN1012600 点眼液を朝又は夜に 14 日間反復点眼したときの血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移（第 1 日及び 14 日）

各値は平均値＋標準偏差（12 例）

第 1 日の朝点眼後 1 h、夜点眼後 45 min、1 h 及び第 14 日の朝点眼後 5 min は 11 例

第 14 日の朝点眼後 10 min は 10 例

Confidential

表 2.7.2.2-6. OHT 及び OAG 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

2.7.2.2.2.4 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。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 臨床薬理試験

日本において、健康成人を対象に 0.002% STN1012600 点眼液を点眼したときの薬物動態について評価した。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。活性代謝物である ONO-AG-367 の血漿中濃度は、点眼 1 及び 7 日目において、それぞれ点眼後 0.167 分で C_{max} 16.0 及び 11.5 pg/mL に達した後、$T_{1/2}$ 0.508 及び 0.404 時間で速やかに消失

Confidential

し、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なかったことから、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。

外国において、健康成人を対象に 0.00003%～0.003% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）、OHT 及び OAG 患者を対象に 0.0003%～0.003% STN1012600 点眼液を点眼したときの薬物動態について評価した。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、ほぼ用量に比例して増加した。14 日間の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。OHT 及び OAG 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、OHT 及び OAG 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% 未満であったことから、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。

2.7.2.3.2 ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験

ヒト血清における ^{3}H-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。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 日目における血漿中 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）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。ヒトにおける ^{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。

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[1]。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[2]ことから、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（添付資料 4.2.2.4-4）、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。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[3]とともに、肝臓中に CES1 蛋白の発現が報告されている[1]ことから、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ヒト血漿中 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結果、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ことから、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、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、[redacted]を用いて検索した結果、*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 2.7.2.3-1）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。[redacted]を用いて、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 (betaxol, bimatoprost, dorzolamide, brimonidine, brinzolamide, bunazosin, carteolol, distigmine, isopropyl unoprostone, latanoprost, levobunolol, nipradilol, omidenepag isopropyl, pilocarpine, ripasudil, tafluprost,

Confidential

timolol, travoprost) 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（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在）。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。また、OATP1B3 の mRNA の発現は高く認められている[4]。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)[5]、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 2.7.2.3-1. 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·h/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結果、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。「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 2.7.2.3-2）。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。[redacted]を用いて、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 (betaxol, bimatoprost, dorzolamide, brimonidine, brinzolamide, bunazosin, carteolol, distigmine, isopropyl unoprostone, latanoprost, levobunolol, nipradilol, omidenepag isopropyl, pilocarpine, ripasudil, tafluprost, timolol, travoprost) 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（[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在）。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[4]。また、OATP1B3 の mRNA 発現が高く認められている[4]。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}≧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 2.7.2.3-2. 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	$[I]/IC_{50}$≧10	0.0258	$<5.53\times10^{-5}$
MATE1	1+(unbound C_{max}/K_i)≧1.02	1	—
OATP1B1	1+$f_{u,b}\times I_{inlet,max}/K_i$≧1.1	1.000002	1.000002
OATP1B3		1.000003	1.000001
OAT3	1+(unbound C_{max}/K_i)≧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

$I_{inlet,max} = C_{max} + (k_a \times$ 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

2.7.2.4 特別な試験

該当しない。

2.7.2.5 付録

該当しない。

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 35
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 36
2.7.3.6 付録 39

Confidential

表 2.7.3-1. 臨床的有効性の概要で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
CI	Confidence Interval（信頼区間）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IOP	Intraocular Pressure（眼圧）
ITT	Intention to treat（治療意図の原理による解析対象集団）
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）
OAG	Open-angle glaucoma（開放隅角緑内障）
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
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。）
U.S.	United States of America（アメリカ合衆国）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

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。

2.7.3.1.1 有効性を評価した試験

有効性を評価した試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。

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）により実施した。

表 2.7.3.1-1. 有効性を評価した試験の一覧

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	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	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	オープン試験（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	—

Confidential

2.7.3.1.2 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 2.7.3.1-2 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 2.7.3.1-2. 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	—

2.7.3.1.3 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とし、上限は設定しなかった。

各試験の対象疾患を表 2.7.3.1-3 に、眼圧に関する組入れ基準を表 2.7.3.1-4 に示した。

表 2.7.3.1-3. 有効性を評価した試験の対象疾患

	開放隅角緑内障				高眼圧症
	原発開放隅角緑内障（広義）		続発開放隅角緑内障		
	原発開放隅角緑内障	正常眼圧緑内障	偽落屑緑内障	色素性緑内障	
012601IN 試験	○				○
101260005LT 試験	○				○
101260006LT 試験	○	○	△	△	○

○：治験実施計画書で規定され、患者が組入れられた疾患

△：治験実施計画書で規定されたが、患者の組入れのなかった疾患

Confidential

表 2.7.3.1-4. 有効性を評価した試験の眼圧に関する組入れ基準

試験	眼圧に関する組入れ基準
012601IN 試験	Visit 2 (Baseline) のすべての眼圧測定時点（9:00、13:00、17:00）の眼圧が少なくともいずれか一方の眼（同一眼）が 22 mmHg 以上であり、両眼とも 34 mmHg 以下である
101260005LT 試験	Visit 2 (Baseline) のすべての眼圧測定時点（9:00、13:00、17:00）の眼圧が少なくともいずれか一方の眼（同一眼）が 22 mmHg 以上であり、両眼とも 34 mmHg 以下である
101260006LT 試験	Visit 2 (Baseline) のすべての眼圧測定時点（9:00、13:00、17:00）の眼圧が少なくともいずれか一方の眼（同一眼）が 16 mmHg 以上であり、両眼とも 34 mmHg 以下である

2.7.3.1.4 試験デザイン

2.7.3.1.4.1 対照薬

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[6]、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。

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、対照薬は設定しなかった。

2.7.3.1.4.2 Washout 期

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。

2.7.3.1.4.3 治療期

012601IN 試験は、治療期開始時に、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 1：2：2：2：2：2 で無作為に割付け、評価者遮蔽化で実施した。な

お、プラセボ点眼液に割付けた被験者は安全性を考慮し 6 週 (Week 6) まではプラセボ点眼液を、6 週 (Week 6) から治療期終了の 3 ヵ月 (Month 3) までは 0.003% STN1012600 点眼液を投与した。アメリカ及び日本の国際共同試験であり、2008 年に開催された National Eye Institute (NEI) とアメリカ FDA による the NEI/FDA CDER Glaucoma Clinical Trial Design and Endpoints Symposium の報告 [7] において、アメリカにおける緑内障治療薬の有効性評価には一般的に 3 ヵ月が必要とされていることを踏まえ、投与期間を 3 ヵ月と設定した。

101260005LT 試験は、治療期開始時に 0.002% STN1012600 点眼液又は 0.005%ラタノプロスト点眼液に 1：1 で無作為に割付け、評価者遮蔽化で実施した。投与期間は、アメリカでの申請に用いることも計画していたため、012601IN 試験と同じ 3 ヵ月と設定した。

101260006LT 試験は、治療期開始時に、有効性評価眼のベースライン (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 に割付けた。緑内障治療薬の併用療法は、単剤で十分眼圧下降作用が認められない場合に行われるものであり、一般的に眼圧コントロール不良な高眼圧の患者が対象となることから、多剤併用群はベースライン日中眼圧の高い患者を対象とすることが適切と考えられた。また、0.002% STN1012600 点眼液単剤療法群と 0.002% STN1012600 点眼液及び 0.5%チモロール点眼液併用療法群の安全性及び有効性を比較するためには、同様のベースライン日中眼圧の患者を対象とした 0.002% STN1012600 点眼液単剤群を設定することが適切であると考えた。以上より、ベースライン日中眼圧によるコホート別とし、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 として単剤療法群に割付け、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 1：1 で無作為に割付け、非遮蔽下で実施した。投与期間は、長期投与における検討を行うため、ICH-E1 ガイドライン「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」（1995 年）を満たす期間として 52 週間を設定した。

2.7.3.1.4.4　　症例数

012601IN 試験の症例数は有効性主要評価項目ではなく、主要な副次評価項目に基づいて設定した。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。脱落率を 10%とすると、症例数は各 STN1012600 群に 40 例、プラセボ群に 20 例となる。なお、治療差なし及び非劣性マージン 1.5 mmHg を仮定すると、この症例数により STN1012600 点眼液至適用量のラタノプロスト点眼液に対する非劣性を検出するための検出力は 20%未満となる。

101260005LT 試験は、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 012601IN 試験において、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。

101260006LT 試験は、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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 012601IN 試験（用量反応性試験） 添付資料 5.3.5.1-1

2.7.3.2.1.1 治験の標題

A Phase IIb, Randomized, Observer-Masked, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multinational and Multicenter Study Assessing the Safety and Efficacy of DE-126 Ophthalmic Solution in Subjects with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension – Angel Study

2.7.3.2.1.2 目的

（1） 主要目的:

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決定する。

（2） 副次目的:

STN1012600 点眼液 4 濃度（0.0005%、0.001%、0.002%及び 0.003%）のいずれかが、Week 6 の各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）における平均眼圧変化量のベースラインとの比較について、プラセボ点眼液（STN1012600 点眼液の基剤）よりも優れているかを判定する。

STN1012600 点眼液 4 濃度（0.0005%、0.001%、0.002%及び 0.003%）の用量反応性を検討する。

（3） 安全性目的:

本集団を対象に、0.005%ラタノプロスト点眼液 1 日 1 回点眼と比較した、STN1012600 点眼液（0.0005%、0.001%、0.002%及び 0.003%）1 日 1 回点眼の安全性を判定する。

2.7.3.2.1.3 デザイン

多施設共同、無作為化、評価者遮蔽、プラセボ及び実薬対照、並行群間、国際共同試験

2.7.3.2.1.4 対象被験者

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

2.7.3.2.1.5 方法

試験デザインを図 2.7.3.2-1 に示した。

選択基準に合致し除外基準に抵触しない原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に最長28 日間（最長 7 日間の追加を許容）の Washout 期間を含む最長 35 日間のスクリーニング期の後、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 1：2：2：2：2：2 で割付け、評価者遮蔽下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間点眼し、STN1012600 点眼液の有効性を検討し、至適濃度を決定した。なお、プラセボ点眼液に割付けた被験者は安全性を考慮し Visit 5 (Week 6) で 0.003% STN1012600 点眼液に切り替えた。また、STN1012600 点眼液の安全性について検討した。

主要評価は Visit 6 (Month 3) の各測定時点（9:00、13:00、及び 17:00）における有効性評価眼の眼圧で行い、それ以外の観察時期〔Visit 3 (Week 1) 、Visit 4 (Week 2) 及び Visit 5 (Week 6) 〕の各測定時点（9:00、13:00、及び 17:00）における有効性評価眼の平均眼圧、Visit 3 (Week 1) 、Visit 4 (Week 2) 、Visit 5 (Week6) 及び Visit 6 (Month 3) における平均日中眼圧、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やレスポンダー割合を副次的に評価した。

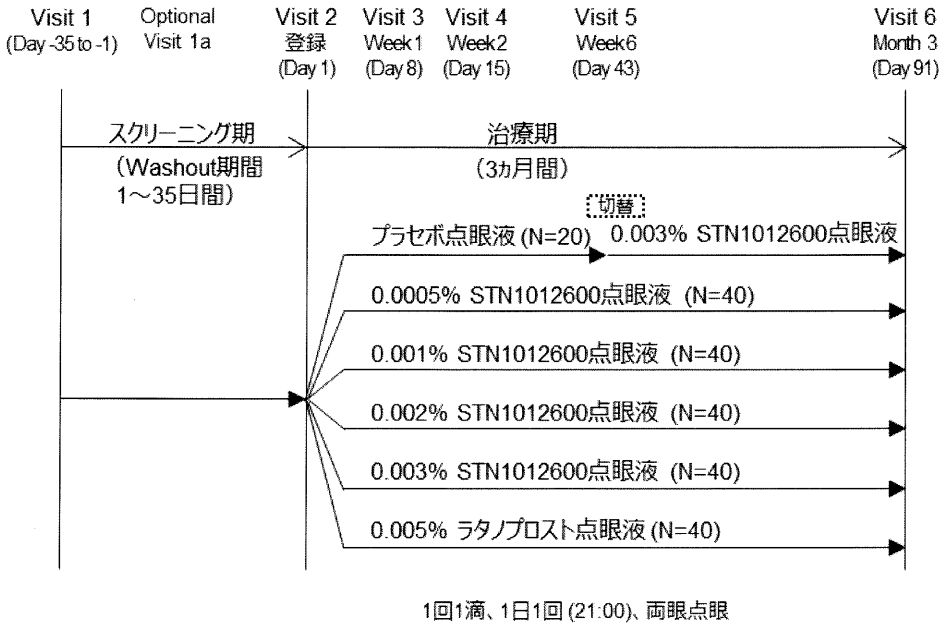


図 2.7.3.2-1. 試験デザイン

Confidential

2.7.3.2.1.6 結果

有効性の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、Month 3 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 17.2 mmHg、-6.9 mmHg 及び-28.4%、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 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 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。

主要及び重要な有効性の副次的評価項目の感度分析では、主要解析と同様の知見が得られ、それにより主要解析の知見が裏付けられた。

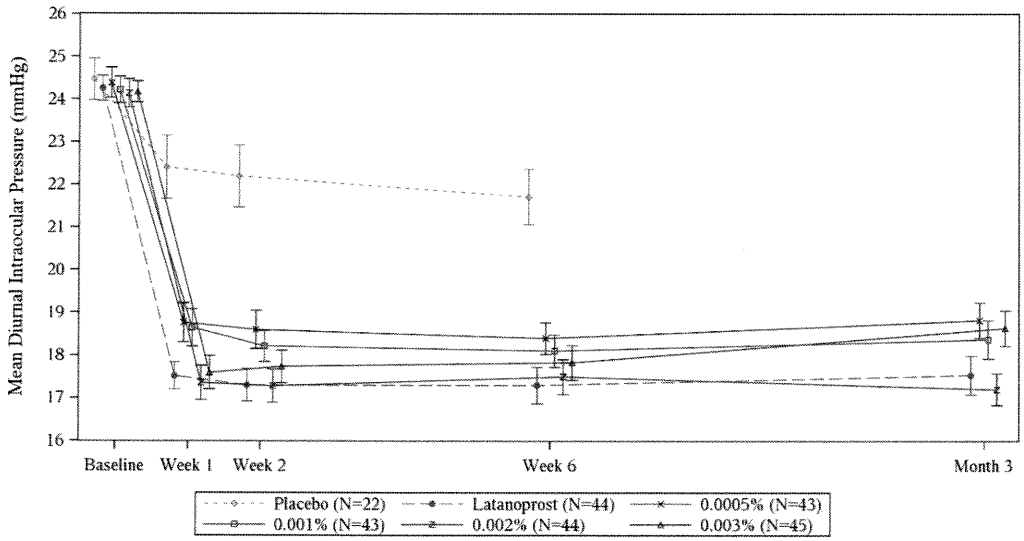


図 2.7.3.2-2. 来院日ごとの平均日中眼圧の推移（有効性評価眼）

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Figure 14.2.5.1

有効性の副次評価項目は、平均日中眼圧がベースラインから 20%以上、25%以上及び 30%以上減少した被験者の割合、及び平均日中眼圧が 18mmHg 以下であった被験者の割合であった。

Month 3 におけるこれらの評価項目のそれぞれについて、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を達成した被験者の割合が数値的に最も高かった。

年齢、性別、国（日本又はアメリカ）、診断名（原発開放隅角緑内障又は高眼圧症）、眼圧下降薬の前治療薬（特定の治療薬又は使用なし）、ベースライン時の平均日中眼圧に基づくサブグループの解析により、人口統計学的特性及び疾患関連特性における各 STN1012600 点眼液濃度の眼圧下降作用の均一性が示された。

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。

2.7.3.2.1.7 結論

本試験で評価した 4 用量（0.0005%、0.001%、0.002%及び 0.003%）において、すべての用量でプラセボより統計的に有意な眼圧下降作用を示し、0.0005%から 0002%で用量依存的な眼圧下降作用を認めた。また、投与後 3 ヵ月までの平均眼圧、平均日中眼圧、それらのベースラインからの変化量及び変化率の評価から 4 用量のうち 0.002%が STN1012600 点眼液の至適濃度と考えられた。さらに 0.002% STN1012600 点眼液の眼圧下降作用は 0.005%ラタノプロスト点眼液と同程度であった。

2.7.3.2.2 101260005LT 試験（比較対照試験） 添付資料 5.3.5.1-2

2.7.3.2.2.1 治験の標題

STN1012600 点眼液 0.002%の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたラタノプロスト点眼液 0.005%対照多施設共同無作為化評価者遮蔽並行群間比較試験 (Angel-J1 Study) －第 III 相、検証的試験－

2.7.3.2.2.2 目的

(1) 主要目的

原発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〕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〔1 回 1 滴、1 日 1 回（21:00±60 分）、両眼点眼〕に対する非劣性を検証する。

(2) 副次目的

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.002% STN1012600 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液との下記項目を検討する。

- 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率並びに各測定時点の眼圧変化量及び眼圧変化率
- 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点の眼圧
- 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月におけるベースラインからの眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上を達成した症例割合及び眼圧が 18mmHg 以下を達成した症例割合

(3) 安全性目的

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における 0.002% STN1012600 点眼液の安全性を 0.005% ラタノプロスト点眼液と比較検討する。

2.7.3.2.2.3 デザイン

多施設共同、無作為化、評価者遮蔽、実薬対照、並行群間比較試験

2.7.3.2.2.4 対象被験者

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

2.7.3.2.2.5 方法

試験デザインを図 2.7.3.2-3 に示した。

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 ヵ月点眼し、0.002% STN1012600 点眼液の投与後 4 週の眼圧下降作用がラタノプロスト点眼液のそれに劣らないことを検証した。また、両点眼液の安全性について検討した。

主要評価は Visit 4 (Week 4) のベースライン (Visit 2; Day1) からの平均日中眼圧変化量（平均日中眼圧: 9:00、13:00 及び 17:00 の 3 時点の眼圧の平均）で行い、非劣性マージンは投与群間差（STN1012600 群-ラタノプロスト群）の 95%信頼区間の上限値が 1.5 mmHg 以下と設定した。投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの眼圧変化量を重要な副次として評価した。また、それ以外の観察時期〔Visit 3 (Week 2) 及び Visit 5 (Month 3)〕及び各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの平均日中眼圧変化量、すべての観察時期及び各測定時点におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率及び眼圧変化率、すべての観察時期の平均日中眼圧、各測定時点における眼圧やレスポンダー割合を副次的に評価した。

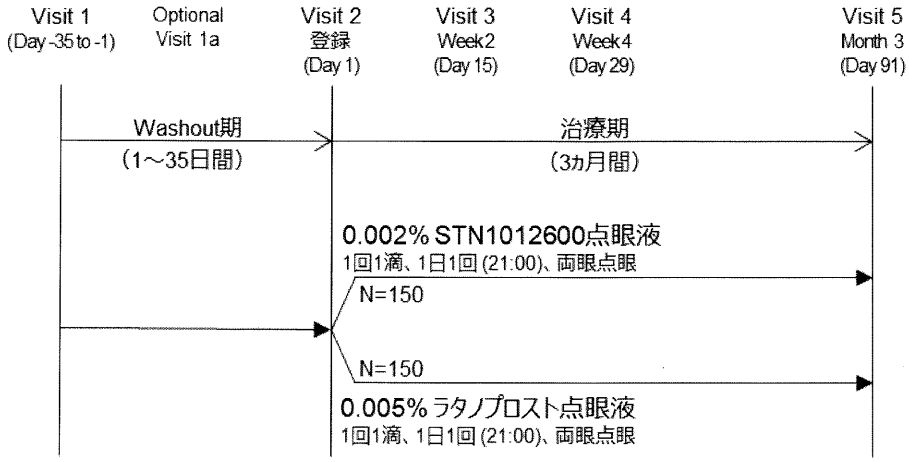


図 2.7.3.2-3. 試験デザイン

2.7.3.2.2.6 結果

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 2.7.3.2-4 に、MMRM の解析結果を表 2.7.3.2-1 に示した。

主要評価項目である投与後 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。

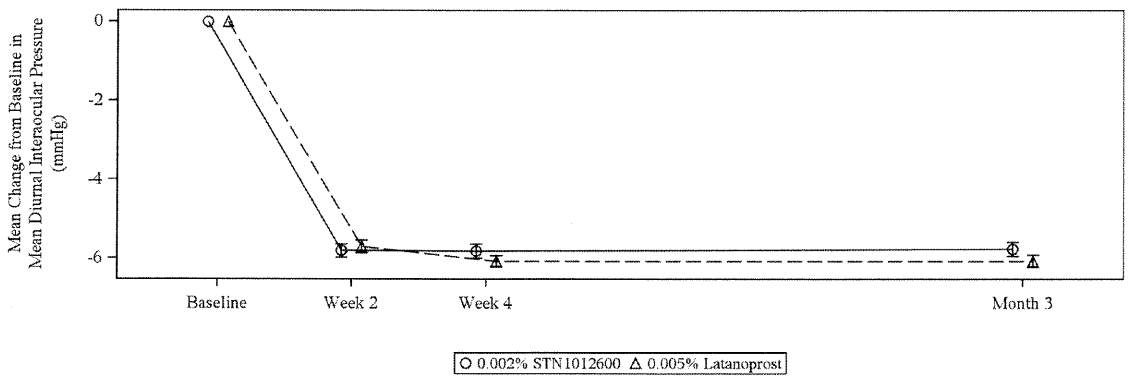


図 2.7.3.2-4. 平均日中眼圧変化量の推移

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.2

表 2.7.3.2-1. 平均日中眼圧変化量の MMRM 法による解析結果 (FAS)

Analysis Visit	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
Week 2	n	159	162
	LS Mean (SE)	-5.78 (0.164)	-5.73 (0.162)
	Difference (SE)	-0.05 (0.231)	
	95% CI of difference	-0.505, 0.404	
Week 4	n	158	160
	LS Mean (SE)	-5.77 (0.160)	-6.10 (0.159)
	Difference (SE)	0.32 (0.226)	
	95% CI of difference	-0.120, 0.769	
Month 3	n	156	153
	LS Mean (SE)	-5.76 (0.164)	-6.07 (0.164)
	Difference (SE)	0.32 (0.232)	
	95% CI of difference	-0.139, 0.772	

CI: Confidence Interval, LS: Least Square, MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures, SE: Standard Error.

LS mean is obtained by fitting a MMRM model to the change from baseline for mean diurnal intraocular pressure. The model includes treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, baseline mean diurnal IOP as a covariate. Subject is a random effect and within-subject errors are modeled using an unstructured covariance matrix.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.1

FAS における投与後 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 2.7.3.2-5 に、MMRM の解析結果を表 2.7.3.2-2 に示した。

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。

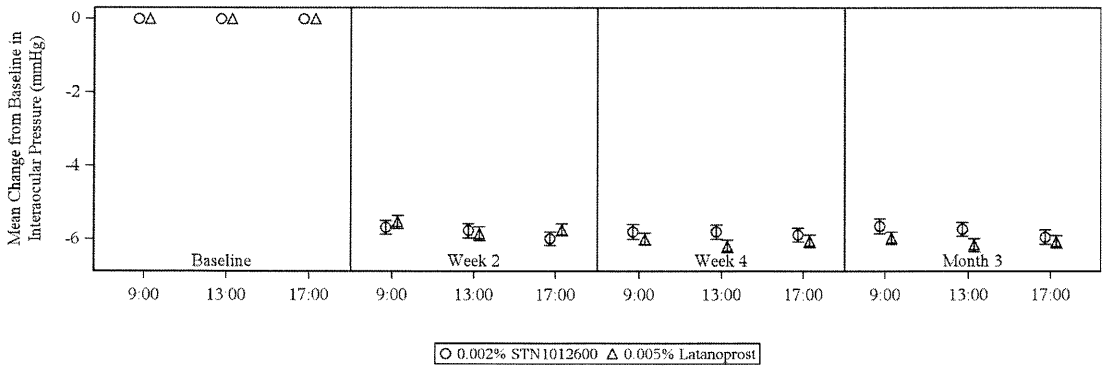


図 2.7.3.2-5. 平均眼圧変化量の推移

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Figure 14.2.4.2

表 2.7.3.2-2. 平均眼圧変化量の MMRM 法による解析結果 (FAS)

Analysis Visit	Analysis Timepoint	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
Week 2	9:00	n	160	162
		LS Mean (SE)	-5.62 (0.177)	-5.58 (0.176)
		Difference (SE)	-0.04 (0.250)	
		95% CI of difference	-0.534, 0.449	
	13:00	n	159	162
		LS Mean (SE)	-5.73 (0.187)	-5.87 (0.185)
		Difference (SE)	0.15 (0.263)	
		95% CI of difference	-0.372, 0.665	
	17:00	n	159	162
		LS Mean (SE)	-5.95 (0.175)	-5.75 (0.173)
		Difference (SE)	-0.20 (0.246)	
		95% CI of difference	-0.685, 0.284	
Week 4	9:00	n	158	160
		LS Mean (SE)	-5.73 (0.173)	-6.05 (0.172)
		Difference (SE)	0.32 (0.245)	
		95% CI of difference	-0.159, 0.803	
	13:00	n	158	160
		LS Mean (SE)	-5.74 (0.179)	-6.21 (0.177)
		Difference (SE)	0.47 (0.252)	
		95% CI of difference	-0.024, 0.967	
	17:00	n	158	160
		LS Mean (SE)	-5.83 (0.174)	-6.06 (0.172)
		Difference (SE)	0.23 (0.245)	
		95% CI of difference	-0.250, 0.713	
Month 3	9:00	n	156	154
		LS Mean (SE)	-5.62 (0.180)	-6.03 (0.180)
		Difference (SE)	0.41 (0.255)	
		95% CI of difference	-0.087, 0.916	
	13:00	n	156	153
		LS Mean (SE)	-5.70 (0.178)	-6.16 (0.178)
		Difference (SE)	0.46 (0.252)	
		95% CI of difference	-0.038, 0.955	
	17:00	n	156	154
		LS Mean (SE)	-5.93 (0.176)	-6.07 (0.176)
		Difference (SE)	0.13 (0.249)	
		95% CI of difference	-0.357, 0.625	

CI: Confidence Interval, LS: Least Square, MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures, SE: Standard Error.

LS mean is obtained by fitting a MMRM model to the change from baseline for intraocular pressure at each timepoint. The model includes treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, baseline intraocular pressure as a covariate. Subject is a random effect and within-subject errors are modeled using an unstructured covariance matrix.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.3.2

さらに副次的に評価した投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率及び各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの平均眼圧変化率につい

ても、投与後2週、4週及び3ヵ月においてSTN1012600群はラタノプロスト群に比べて統計的に有意差は認められなかった。

投与後4週の平均日中眼圧下降率20%以上及び平均日中眼圧が18mmHg以下の症例割合において、STN1012600群はラタノプロスト群と比べて統計的に有意に少なかった（P=0.0150及びP=0.0022）が、投与後4週の平均日中眼圧下降率25%以上、30%以上、投与後2週及び3ヵ月でのすべての区分においては、症例割合に有意差は認めなかった。

2.7.3.2.2.7　　結論

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。

2.7.3.2.3　　101260006LT試験（長期有効性試験）　　添付資料 5.3.5.2-1

2.7.3.2.3.1　　治験の標題

STN1012600点眼液0.002%の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした単剤及びチモロール点眼液0.5%併用におけるオープンラベル長期投与試験 (Angel-J2 Study)－第Ⅲ相－

2.7.3.2.3.2　　目的

(1)　安全性目的

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〕の安全性を検討する。

(2)　有効性目的

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〕の下記事項を検討する。

- 各観察時点における平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率
- 各観察時点におけるベースラインからの眼圧下降率が20%以上、25%以上、30%以上を達成した症例割合及び眼圧が18mmHg以下を達成した症例割合

また、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、同意が得られた場合、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する。

2.7.3.2.3.3 デザイン

多施設共同、無作為化、非遮蔽、長期投与試験

2.7.3.2.3.4 対象被験者

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

2.7.3.2.3.5 方法

試験デザインを図 2.7.3.2-6 に示した。

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、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。

有効性は各観察時点のベースライン (Visit 2; Day1) からの平均日中眼圧変化量（平均日中眼圧: 9:00、13:00 及び 17:00 の 3 時点の眼圧の平均）及び平均日中眼圧変化率で行った。また、各観察時点におけるベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上を達成した症例割合及び平均日中眼圧が 18mmHg 以下を達成した症例割合を評価した。

さらに、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において、52 週前日の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後 36 時間、40 時間及び 44 時間の眼圧について評価した。

Confidential

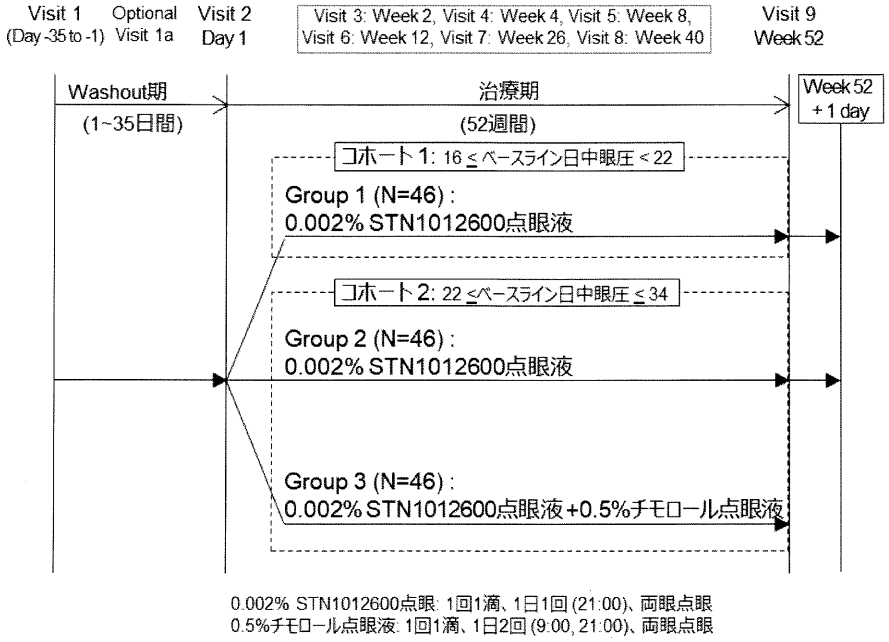


図 2.7.3.2-6. 試験デザイン

2.7.3.2.3.6 結果

(1) ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率

各観察時点の平均日中眼圧及びベースラインからの平均日中眼圧の推移を表 2.7.3.2-3 及び図 2.7.3.2-7 に示した。また、ベースラインからの平均日中眼圧変化量の MMRM 法による解析結果を表 2.7.3.2-4 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。

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 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。いずれも統計的に有意な眼圧下降 (P < 0.0001) を示したものの、投与後 52 週と比較して眼圧下降作用は減弱した。

表 2.7.3.2-3. 平均日中眼圧及びベースラインからの平均日中眼圧の推移 (FAS, Study Eye)

Analysis Visit	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)
Baseline	Observed Value (mmHg)	n	49	42	40
		Mean (SD)	18.83 (1.386)	23.21 (1.463)	24.00 (1.829)
		SE	0.198	0.226	0.289
		Median	18.83	23.00	23.50
		Min, Max	16.0, 21.8	22.0, 30.0	22.2, 30.0
Week 2	Observed Value (mmHg)	n	48	41	39
		Mean (SD)	14.70 (1.767)	17.59 (1.831)	16.23 (2.113)
		SE	0.255	0.286	0.338
		Median	14.67	17.67	16.33
		Min, Max	9.2, 19.0	12.8, 21.3	12.3, 21.7
	Change from Baseline (mmHg)	n	48	41	39
		Mean (SD)	-4.10 (1.606)	-5.62 (1.775)	-7.71 (2.365)
		SE	0.232	0.277	0.379
		Median	-4.00	-5.33	-7.67
		Min, Max	-8.0, 0.3	-10.0, -3.0	-12.8, -2.7
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	48	41	39
		Mean (SD)	-21.74 (8.321)	-24.15 (7.196)	-32.03 (8.909)
		SE	1.201	1.124	1.427
		Median	-21.21	-24.24	-32.43
		Min, Max	-46.6, 1.8	-42.5, -13.6	-46.0, -11.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
Week 4	Observed Value (mmHg)	n	47	42	40
		Mean (SD)	14.33 (1.591)	17.18 (1.787)	16.31 (1.954)
		SE	0.232	0.276	0.309
		Median	14.33	17.75	16.17
		Min, Max	11.2, 17.3	12.3, 19.7	12.7, 21.3
	Change from Baseline (mmHg)	n	47	42	40
		Mean (SD)	-4.52 (1.492)	-6.03 (1.936)	-7.69 (2.136)
		SE	0.218	0.299	0.338
		Median	-4.50	-5.67	-7.58
		Min, Max	-8.0, -2.3	-11.2, -3.3	-13.0, -3.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	47	42	40
		Mean (SD)	-23.87 (7.409)	-25.86 (7.675)	-31.90 (7.839)
		SE	1.081	1.184	1.239

Confidential

Analysis Visit	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)
		Median	-23.93	-24.38	-32.38
		Min, Max	-40.7, -12.1	-43.9, -15.2	-45.6, -12.3
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
Week 8	Observed Value (mmHg)	n	47	42	39
		Mean (SD)	14.66 (1.662)	17.07 (1.869)	16.09 (2.030)
		SE	0.242	0.288	0.325
		Median	14.50	17.00	15.67
		Min, Max	10.7, 18.3	13.0, 21.7	12.3, 21.7
	Change from Baseline (mmHg)	n	47	42	39
		Mean (SD)	-4.20 (1.434)	-6.14 (1.961)	-7.93 (2.401)
		SE	0.209	0.303	0.384
		Median	-4.17	-6.00	-8.33
		Min, Max	-6.5, -1.3	-10.3, -2.0	-14.5, -2.7
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	47	42	39
		Mean (SD)	-22.21 (7.390)	-26.35 (7.790)	-32.81 (8.590)
		SE	1.078	1.202	1.376
		Median	-22.22	-25.90	-33.89
		Min, Max	-37.9, -8.0	-43.9, -9.1	-50.9, -11.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
Week 12	Observed Value (mmHg)	n	47	40	39
		Mean (SD)	14.73 (1.756)	17.05 (1.849)	16.47 (1.872)
		SE	0.256	0.292	0.300
		Median	14.67	16.92	16.00
		Min, Max	11.3, 19.0	14.2, 22.0	13.3, 22.7
	Change from Baseline (mmHg)	n	47	40	39
		Mean (SD)	-4.12 (1.678)	-6.18 (2.264)	-7.55 (2.125)
		SE	0.245	0.358	0.340
		Median	-4.00	-6.00	-7.67
		Min, Max	-7.7, 0.3	-13.3, -1.7	-13.0, -1.7
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	47	40	39
		Mean (SD)	-21.75 (8.430)	-26.39 (8.403)	-31.27 (7.541)
		SE	1.230	1.329	1.208
		Median	-21.30	-27.21	-32.61
		Min, Max	-40.4, 1.8	-44.4, -7.0	-45.6, -6.8
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
Week 26	Observed Value (mmHg)	n	47	40	39
		Mean (SD)	14.86 (1.976)	16.95 (1.917)	16.29 (1.972)
		SE	0.288	0.303	0.316
		Median	14.67	17.00	16.00
		Min, Max	11.7, 24.5	14.0, 22.3	13.0, 20.7
	Change from Baseline (mmHg)	n	47	40	39
		Mean (SD)	-3.99 (1.736)	-6.28 (1.959)	-7.73 (2.232)
		SE	0.253	0.310	0.357
		Median	-4.00	-6.25	-7.67
		Min, Max	-7.8, 2.7	-11.2, -0.7	-13.7, -4.3
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001

Confidential

Analysis Visit	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)
	Percent Change from Baseline (%)	n	47	40	39
		Mean (SD)	-21.15 (8.391)	-26.95 (7.827)	-32.00 (7.960)
		SE	1.224	1.238	1.275
		Median	-21.30	-27.27	-32.33
		Min, Max	-38.6, 12.2	-44.1, -2.9	-47.4, -17.6
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
Week 40	Observed Value (mmHg)	n	44	39	38
		Mean (SD)	14.20 (1.471)	17.08 (2.062)	16.09 (1.832)
		SE	0.222	0.330	0.297
		Median	14.17	17.00	15.75
		Min, Max	10.7, 17.7	13.7, 21.8	12.5, 20.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	44	39	38
		Mean (SD)	-4.58 (1.602)	-6.16 (2.051)	-7.96 (2.569)
		SE	0.242	0.328	0.417
		Median	-4.33	-6.17	-7.75
		Min, Max	-7.8, -0.7	-10.7, -0.7	-16.3, -2.7
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	44	39	38
		Mean (SD)	-24.20 (7.872)	-26.42 (8.364)	-32.78 (8.714)
		SE	1.187	1.339	1.414
		Median	-23.48	-27.27	-33.10
		Min, Max	-40.4, -4.2	-42.1, -3.0	-56.6, -11.9
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
Week 52	Observed Value (mmHg)	n	43	38	38
		Mean (SD)	14.41 (1.567)	16.89 (1.926)	16.54 (1.775)
		SE	0.239	0.312	0.288
		Median	14.50	16.58	16.25
		Min, Max	10.0, 17.7	12.7, 21.3	14.0, 22.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	43	38	38
		Mean (SD)	-4.40 (1.556)	-6.38 (1.998)	-7.51 (1.795)
		SE	0.237	0.324	0.291
		Median	-4.33	-6.25	-7.50
		Min, Max	-7.7, 0.2	-12.2, -1.7	-11.5, -4.3
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	43	38	38
		Mean (SD)	-23.25 (8.054)	-27.31 (7.916)	-31.12 (6.375)
		SE	1.228	1.284	1.034
		Median	-22.43	-27.50	-31.91
		Min, Max	-41.2, 1.0	-48.0, -7.6	-43.4, -17.5
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
Week 52 + 1 day	Observed Value (mmHg)	n	32	33	0
		Mean (SD)	16.13 (1.734)	18.02 (1.816)	na
		SE	0.306	0.316	na
		Median	16.08	17.83	na
		Min, Max	12.8, 19.8	14.7, 22.0	na
	Change from Baseline (mmHg)	n	32	33	0
		Mean (SD)	-2.81 (1.745)	-5.06 (1.724)	na

Analysis Visit	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)
		SE	0.308	0.300	na
		Median	-3.00	-5.17	na
		Min, Max	-6.5, 1.2	-7.8, -0.7	na
		P-value [1]	<.0001	<.0001	na
	Percent Change from Baseline (%)	n	32	33	0
		Mean (SD)	-14.66 (8.922)	-21.91 (7.422)	na
		SE	1.577	1.292	na
		Median	-15.25	-21.68	na
		Min, Max	-30.2, 6.9	-33.8, -2.9	na
		P-value [1]	<.0001	<.0001	na

[1] Paired t-test

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.1

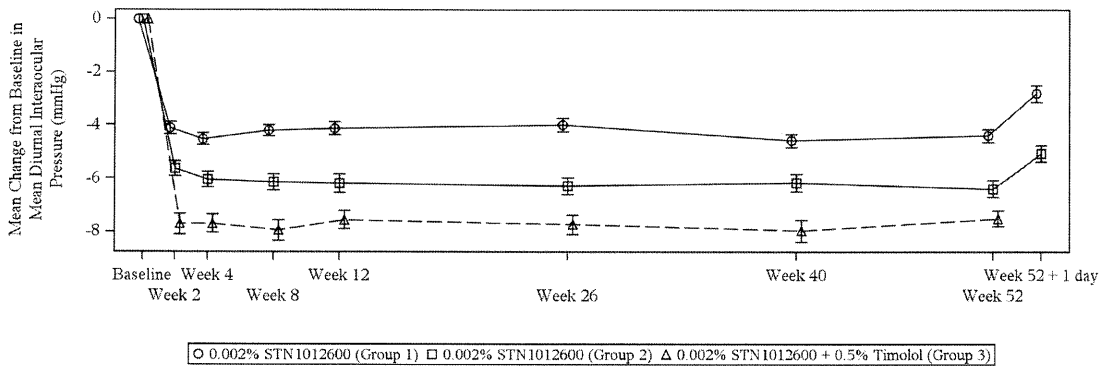


図 2.7.3.2-7. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移 (FAS, Study eye)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.2

Confidential

表 2.7.3.2-4. 平均日中眼圧変化量の MMRM 法による解析結果 (FAS)

Analysis Visit	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)
Week 2	n	41	39
	LS Mean (SE)	-5.85 (0.291)	-7.48 (0.298)
	Difference (SE)	1.62 (0.420)	
	95% CI of difference	0.787, 2.460	
Week 4	n	42	40
	LS Mean (SE)	-6.26 (0.276)	-7.47 (0.283)
	Difference (SE)	1.21 (0.399)	
	95% CI of difference	0.419, 2.007	
Week 8	n	42	39
	LS Mean (SE)	-6.37 (0.293)	-7.71 (0.302)
	Difference (SE)	1.34 (0.424)	
	95% CI of difference	0.497, 2.186	
Week 12	n	40	39
	LS Mean (SE)	-6.45 (0.290)	-7.33 (0.296)
	Difference (SE)	0.88 (0.418)	
	95% CI of difference	0.052, 1.715	
Week 26	n	40	39
	LS Mean (SE)	-6.54 (0.289)	-7.50 (0.295)
	Difference (SE)	0.96 (0.417)	
	95% CI of difference	0.129, 1.789	
Week 40	n	39	38
	LS Mean (SE)	-6.33 (0.313)	-7.77 (0.320)
	Difference (SE)	1.45 (0.451)	
	95% CI of difference	0.548, 2.346	
Week 52	n	38	38
	LS Mean (SE)	-6.56 (0.277)	-7.31 (0.280)
	Difference (SE)	0.75 (0.398)	
	95% CI of difference	-0.046, 1.541	

LS mean is obtained by fitting a MMRM model to the change from baseline for mean diurnal intraocular pressure. The model includes treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, baseline mean diurnal IOP as a covariate. Subject is a random effect and within-subject errors are modeled using an unstructured covariance matrix.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.2

(2) 眼圧下降作用に対する反応性

投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) における、ベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%、25%、30%以上の症例割合及び平均日中眼圧が 18 mmHg 以下の症例割合を図 2.7.3.6-1 に示した。

投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) における、ベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上の症例割合（最小値～最大値）はグループ 1 で 58.3～72.7%、グループ 2 で 61.0～86.8%、グループ 3 で 87.2～94.7%、25%以上の症例割合はグループ 1 で 31.3～46.8%、グ

ループ 2 で 41.5～65.8%、グループ 3 で 75.0～84.6%、30%以上の症例割合はグループ 1 で 10.4～25.5%、グループ 2 で 19.0～37.5%、グループ 3 で 59.0～71.1%であった。また、投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) における、平均日中眼圧が 18 mmHg 以下の症例割合（最小値～最大値）はグループ 1 で 90.3～100.0%、グループ 2 で 53.7～77.5%、グループ 3 で 80.0～84.6%であった。グループ 3 はグループ 2 と比較して、いずれの観察時点においてもベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上及び平均日中眼圧が 18 mmHg 以下の症例割合が多かった。

(3) 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 時間の眼圧

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 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、-14.66 ± 8.922 %、グループ 2 で-5.06 ± 1.724 mmHg、-21.91 ± 7.422 %であった（表 2.7.3.2-3）。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。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（表 2.7.3.6-2）。

(4) 101260005LT 試験のラタノプロスト群と本試験のグループ 2 の投与後 4 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量の比較

Augmented inverse probability weighting 法による 101260005LT 試験のラタノプロスト群と本試験のグループ 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を、表 2.7.3.2-5 に示した。

投与後 4 週のベースラインからの調整済み平均日中眼圧変化量は、本試験のグループ 2 で-5.91 mmHg、101260005LT 試験のラタノプロスト群で-6.04 mmHg であり、両群に有意差はなかった。

表 2.7.3.2-5. 投与後 4 週のベースラインからの調整済み平均日中眼圧変化量 (FAS)
(Augmented inverse probability weighting 法)

Parameter	Treatment	Estimate	Robust SE	Wald 95% CI	Z value	Probability of Z
Potential Outcome Means	0.002% STN1012600 (Group 2)	-5.91	0.282	-6.468, -5.361	-20.95	<.0001
	0.005% Latanoprost	-6.04	0.146	-6.329, -5.759	-41.52	<.0001
Average Treatment Effect		0.13	0.321	-0.499, 0.759	0.40	0.6860

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.6

2.7.3.2.3.7 結論

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、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 ($P < 0.0001$) を示したものの、投与後 52 週と比較して眼圧下降作用は減弱した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性を検討した試験に組入れられた症例の内訳を表 2.7.3.3-1 に、各試験における人口統計学的及び他の基準値の特性を、表 2.7.3.3-2 に示した。

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及び高眼圧症が 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及び高眼圧症が 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。

表 2.7.3.3-1. 症例の内訳

	012601IN 試験	101260005LT 試験	101260006LT 試験
Informed Consent Obtained	301	383	172
Screen Failure	60	58	41
Randomized (ITT population)	241	325	131
FAS population [1]	241 (100.0%)	325 (100.0%)	131 (100.0%)
PPS population [1]	237 (98.3%)	310 (95.4%)	-
Safety population [1]	241 (100.0%)	325 (100.0%)	131 (100.0%)
Completers [1]	233 (96.7%)	310 (95.4%)	120 (91.6%)
Prematurely discontinued [1]	8 (3.3%)	15 (4.6%)	11 (8.4%)
ADVERSE EVENT	3 (1.2%)	8 (2.5%)	8 (6.1%)
DEATH	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)
Lack Of Efficacy	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
PROTOCOL DEVIATION	3 (1.2%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT NOT RELATED TO COVID-19 CONCERN	0 (0.0%)	3 (0.9%)	2 (1.5%)
OTHER	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.8%)

[1] Denominator is number of ITT population.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Section 10.1、Table 14.1.1、添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.1、添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.1.1

Confidential

表 2.7.3.3-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

	012601IN 試験 (N=241)	101260005LT 試験 (N=325)	101260006LT 試験 (N=131)
Age at Randomization (years)			
Mean (SD)	63.6 (11.22)	62.7 (13.00)	63.8 (12.69)
Median	66.0	65.0	67.0
Min, Max	26, 87	23, 90	21, 84
Age Group (years)			
< 65	111 (46.1%)	159 (48.9%)	57 (43.5%)
>= 65	130 (53.9%)	166 (51.1%)	74 (56.5%)
Sex			
Male	106 (44.0%)	125 (38.5%)	70 (53.4%)
Female	135 (56.0%)	200 (61.5%)	61 (46.6%)
Country			
Japan	114 (47.3%)	ND	ND
United States	127 (52.7%)	ND	ND
Race			
Asian	ND	325 (100.0%)	131 (100.0%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	32 (13.3%)	ND	ND
Not Hispanic or Latino	209 (86.7%)	ND	ND
Primary Diagnosis			
Ocular Hypertension	116 (48.1%)	178 (54.8%)	49 (37.4%)
Primary Open Angle Glaucoma	125 (51.9%)	147 (45.2%)	63 (48.1%)
Normal Tension Glaucoma	ND	ND	19 (14.5%)
Pigmentary Glaucoma	ND	ND	0 (0.0%)
Pseudoexfoliation Glaucoma	ND	ND	0 (0.0%)
Mean Diurnal IOP (mmHg)			
Mean (SD)	24.3 (2.06)	23.22 (1.355)	21.82 (2.802)
Median	23.7	22.83	22.33
Min, Max	22.0, 33.3	22.0, 31.5	16.0, 30.0
IOP at 9:00 (mmHg)			
Mean (SD)	24.9 (2.63)	23.41 (1.654)	22.26 (2.963)
Median	24.0	23.00	22.50
Min, Max	22.0, 34.0	22.0, 34.0	16.0, 31.5
IOP at 13:00 (mmHg)			
Mean (SD)	24.2 (2.36)	23.20 (1.487)	21.81 (3.054)
Median	23.5	23.00	22.00
Min, Max	22.0, 34.0	22.0, 32.0	16.0, 31.0
IOP at 17:00 (mmHg)			
Mean (SD)	23.7 (2.17)	23.05 (1.432)	21.39 (2.885)
Median	23.0	22.50	22.00
Min, Max	22.0, 34.0	22.0, 32.0	16.0, 30.0
Central Corneal Thickness (um)			
Mean (SD)	555.6 (31.76)	557.2 (34.44)	546.2 (31.53)
Median	557.0	559.0	547.0
Min, Max	480, 630	483, 620	466, 623
Visual Acuity (LogMAR)			
Mean (SD)	0.015 (0.1060)	-0.039 (0.1055)	-0.054 (0.0809)

Confidential

	012601IN 試験 (N=241)	101260005LT 試験 (N=325)	101260006LT 試験 (N=131)
Median	0.000	-0.079	-0.079
Min, Max	-0.17, 0.53	-0.30, 0.52	-0.30, 0.15
Degree of Angle Closure in Shaffer Scale			
Grade 2	ND	5 (1.5%)	4 (3.1%)
Grade 3-4	ND	320 (98.5%)	127 (96.9%)
Degree of Angle Closure (Shaffer Scale)			
Approximately 20 degrees	5 (2.1%)	ND	ND
Approximately 30 degrees	100 (41.5%)	ND	ND
Approximately 40 degrees or more	136 (56.4%)	ND	ND

SD: Standard Deviation. ND: No Data

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.1.2.1、Table 14.1.3.1、添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.2、Table 14.1.3、添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.1.2、Table 14.1.3

2.7.3.3.2 全有効性試験結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性の結果の比較検討を行った試験

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。

2.7.3.3.2.2 012601IN 試験及び 101260005LT 試験における 0.002% STN1012600 点眼液の結果の比較

012601IN 試験及び 101260005LT 試験における 0.002% STN1012600 群の眼圧下降作用を表 2.7.3.3-3 に示した。

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。

表 2.7.3.3-3. 0.002% STN1012600 群の眼圧下降作用
（012601IN 試験、101260005LT 試験）

Analysis Visit	Measurement	Statistics	012601IN (N=21)	101260005LT (N=162)
Baseline		n	21	162
	Mean Diurnal IOP	Mean (SD)	22.9 (0.84)	23.32 (1.473)
	(mmHg)	SE	0.18	0.116
		Median	22.7	22.83
		Min, Max	22.0, 25.0	22.0, 30.3
Week 1		n	21	-
	Mean Diurnal IOP	Mean (SD)	17.4 (2.38)	-
	(mmHg)	SE	0.52	-
		Median	17.7	-
		Min, Max	11.0, 22.0	-
	Change from Baseline	Mean (SD)	-5.5 (2.23)	-
	(mmHg)	SE	0.49	-
		Median	-5.0	-
		Min, Max	-12.2, -2.0	-
	Percent Change from Baseline	Mean (SD)	-24.0 (9.73)	-
	(%)	SE	2.12	-
		Median	-22.4	-
		Min, Max	-52.5, -9.1	-
Week 2		n	21	159
	Mean Diurnal IOP	Mean (SD)	17.0 (2.26)	17.53 (2.325)
	(mmHg)	SE	0.49	0.184
		Median	16.7	17.50
		Min, Max	11.0, 20.7	11.3, 23.7
	Change from Baseline	Mean (SD)	-6.0 (2.16)	-5.80 (2.165)
	(mmHg)	SE	0.47	0.172
		Median	-6.3	-5.50
		Min, Max	-12.2, -2.0	-12.8, -1.3
	Percent Change from Baseline	Mean (SD)	-26.0 (9.41)	-24.85 (9.003)
	(%)	SE	2.05	0.714
		Median	-26.4	-24.07
		Min, Max	-52.5, -9.1	-50.0, -5.6
Week 4		n	-	158
	Mean Diurnal IOP	Mean (SD)	-	17.51 (2.183)
	(mmHg)	SE	-	0.174
		Median	-	17.67
		Min, Max	-	11.7, 23.3
	Change from Baseline	Mean (SD)	-	-5.82 (2.203)
	(mmHg)	SE	-	0.175
		Median	-	-5.67
		Min, Max	-	-16.7, 0.7

Confidential

Analysis Visit	Measurement	Statistics	012601IN (N=21)	101260005LT (N=162)
	Percent Change from Baseline (%)	Mean (SD)	-	-24.87 (8.792)
		SE	-	0.699
		Median	-	-24.37
		Min, Max	-	-54.9, 2.9
Week 6		n	21	-
	Mean Diurnal IOP (mmHg)	Mean (SD)	16.9 (2.20)	-
		SE	0.48	-
		Median	16.8	-
		Min, Max	10.7, 22.0	-
	Change from Baseline (mmHg)	Mean (SD)	-6.0 (2.03)	-
		SE	0.44	-
		Median	-5.8	-
		Min, Max	-12.5, -3.0	-
	Percent Change from Baseline (%)	Mean (SD)	-26.3 (8.78)	-
		SE	1.92	-
		Median	-25.2	-
		Min, Max	-54.0, -12.0	-
Month 3		n	21	156
	Mean Diurnal IOP (mmHg)	Mean (SD)	16.6 (2.27)	17.53 (2.360)
		SE	0.50	0.189
		Median	16.3	17.42
		Min, Max	11.0, 21.2	12.0, 24.0
	Change from Baseline (mmHg)	Mean (SD)	-6.3 (2.20)	-5.77 (2.184)
		SE	0.48	0.175
		Median	-6.3	-5.50
		Min, Max	-12.2, -1.0	-14.3, 0.3
	Percent Change from Baseline (%)	Mean (SD)	-27.6 (9.55)	-24.75 (9.024)
		SE	2.08	0.723
		Median	-27.9	-24.15
		Min, Max	-52.5, -4.5	-47.3, 1.4

SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.7.3、Table 14.2.8.3、Table 14.2.9.3、添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.3.4

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 部分集団における結果の比較を行った試験

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。

2.7.3.3.3.2 年齢

年齢別に、0.002% STN1012600 点眼液の投与後 3 ヵ月（101260006LT 試験は投与後 12 週）における眼圧下降作用を表 2.7.3.3-4 に示した。

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。

表 2.7.3.3-4. Month 3*における年齢別の眼圧下降作用

Age Group	Measurement	Statistics	012601IN (N=44)	101260005LT (N=162)	101260006LT (Group 2) (N=42)
< 65	Change from Baseline (mmHg)	n	22	75	18
		Mean (SD)	-6.5 (2.71)	-5.78 (2.058)	-5.75 (2.326)
		SE	0.58	0.238	0.548
		Median	-6.4	-5.33	-5.67
		Min, Max	-12.2, -1.0	-11.3, -0.7	-11.2, -1.7
>= 65	Change from Baseline (mmHg)	n	22	81	22
		Mean (SD)	-7.4 (3.20)	-5.76 (2.307)	-6.53 (2.203)
		SE	0.68	0.256	0.470
		Median	-7.2	-5.83	-6.17
		Min, Max	-17.3, -1.7	-14.3, 0.3	-13.3, -3.3

*: 101260006LT 試験は Week 12

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.8.1、添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.5.1、添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.5.1

2.7.3.3.3.3 性別

男女別に、0.002% STN1012600 点眼液の投与後 3 ヵ月（101260006LT 試験は投与後 12 週）における眼圧下降作用を表 2.7.3.3-5 に示した。

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。

表 2.7.3.3-5. Month 3*における男女別の眼圧下降作用

Sex	Measurement	Statistics	012601IN (N=44)	101260005LT (N=162)	101260006LT (Group 2) (N=42)
Male	Change from Baseline (mmHg)	n	19	60	21
		Mean (SD)	-6.7 (2.77)	-5.72 (2.065)	-6.33 (2.118)
		SE	0.64	0.267	0.462
		Median	-7.0	-5.83	-6.00
		Min, Max	-13.2, -1.7	-10.3, -0.7	-11.2, -2.5
Female	Change from Baseline (mmHg)	n	25	96	19
		Mean (SD)	-7.2 (3.14)	-5.80 (2.265)	-6.02 (2.463)
		SE	0.63	0.231	0.565
		Median	-6.5	-5.33	-6.00
		Min, Max	-17.3, -1.0	-14.3, 0.3	-13.3, -1.7

*: 101260006LT 試験は Week 12

SD: Standard Deviation, SE: Standard Error.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.8.2、添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.5.2、添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.5.2

2.7.3.3.3.4 診断名

診断名別に、0.002% STN1012600 点眼液の投与後 3 ヵ月（101260006LT 試験は投与後 12 週）における眼圧下降作用を表 2.7.3.3-6 に示した。

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。

表 2.7.3.3-6. Month 3*における診断名別の眼圧下降作用

Primary Ocular Diagnosis	Measurement	Statistics	012601IN (N=44)	101260005LT (N=162)	101260006LT (Group 2) (N=42)
Ocular Hypertension	Change from Baseline (mmHg)	n	23	84	18
		Mean (SD)	-6.6 (2.42)	-5.73 (2.348)	-6.17 (1.960)
		SE	0.51	0.256	0.462
		Median	-6.3	-5.42	-6.33
		Min, Max	-12.2, -1.0	-14.3, 0.3	-11.2, -1.7
Primary Open Angle Glaucoma	Change from Baseline (mmHg)	n	21	72	20
		Mean (SD)	-7.3 (3.50)	-5.82 (1.990)	-6.00 (2.520)
		SE	0.76	0.235	0.563
		Median	-7.0	-5.58	-5.33
		Min, Max	-17.3, -1.7	-11.3, -1.3	-13.3, -2.5
Normal Tension Glaucoma	Change from Baseline (mmHg)	n	-	-	2
		Mean (SD)	-	-	-8.08 (2.475)
		SE	-	-	1.750
		Median	-	-	-8.08
		Min, Max	-	-	-9.8, -6.3

*: 101260006LT 試験は Week 12

SD: Standard Deviation, SE: Standard Error.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.8.4、添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.5.4、添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.5.4

2.7.3.3.3.5 前治療薬

緑内障に対する眼圧下降の前治療薬別に、0.002% STN1012600 点眼液の投与後 3 ヵ月（101260006LT 試験は投与後 12 週）における眼圧下降作用を表 2.7.3.3-7 に示した。

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。

表 2.7.3.3-7. Month 3*における緑内障に対する眼圧下降の前治療薬別の眼圧下降作用

Prior Use of IOP Lowering Medication	Measurement	Statistics	012601IN (N=44)	101260005LT (N=162)	101260006LT (Group 2) (N=42)
Beta-adrenergic antagonist	Change from Baseline (mmHg)	n	6	33	15
		Mean (SD)	-5.6 (1.68)	-5.73 (1.767)	-5.61 (2.781)
		SE	0.69	0.308	0.718
		Median	-5.4	-5.50	-5.33
		Min, Max	-8.2, -3.2	-10.3, -2.7	-13.3, -1.7
Prostamide or prostaglandin analogue	Change from Baseline (mmHg)	n	25	64	23
		Mean (SD)	-6.5 (2.96)	-6.06 (2.142)	-6.37 (2.542)
		SE	0.59	0.268	0.530
		Median	-6.3	-5.50	-6.00
		Min, Max	-17.3, -1.7	-14.3, -2.5	-13.3, -1.7
Alpha-adrenergic agonist	Change from Baseline (mmHg)	n	2	11	0
		Mean (SD)	-6.6 (1.77)	-6.73 (3.890)	na
		SE	1.25	1.173	na
		Median	-6.6	-5.83	na
		Min, Max	-7.8, -5.3	-14.3, -1.3	na
Carbonic anhydrase inhibitors	Change from Baseline (mmHg)	n	4	13	4
		Mean (SD)	-6.6 (1.19)	-6.05 (1.746)	-6.63 (0.210)
		SE	0.59	0.484	0.105
		Median	-6.8	-5.83	-6.67
		Min, Max	-7.8, -5.0	-9.0, -2.5	-6.8, -6.3
ROCK inhibitor	Change from Baseline (mmHg)	n	0	2	0
		Mean (SD)	NA	-9.33 (0.943)	na
		SE	NA	0.667	na
		Median	NA	-9.33	na
		Min, Max	NA	-10.0, -8.7	na
Other type(s)	Change from Baseline (mmHg)	n	-	11	2
		Mean (SD)	-	-6.20 (1.412)	-5.33 (2.828)
		SE	-	0.426	2.000
		Median	-	-5.83	-5.33
		Min, Max	-	-9.0, -4.3	-7.3, -3.3
None	Change from Baseline (mmHg)	n	14	60	9
		Mean (SD)	-7.6 (3.42)	-5.40 (2.329)	-6.22 (2.267)
		SE	0.91	0.301	0.756
		Median	-6.7	-5.00	-6.33
		Min, Max	-13.2, -1.0	-10.3, 0.3	-11.2, -3.3

*: 101260006LT 試験は Week 12

SD: Standard Deviation, SE: Standard Error.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.8.5、添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.5.3、添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.5.3

2.7.3.3.3.6 人種（日本人と非日本人）

012601IN 試験について、実施国別（日本及びアメリカ）の 0.002% STN1012600 点眼液における眼圧下降作用を表 2.7.3.3-8 に示した。

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。

表 2.7.3.3-8. 日本人と非日本人における眼圧下降作用（012601IN 試験）

Analysis Visit	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (N=44) Japan	U.S.
Baseline		n	21	23
	Mean Diurnal IOP (mmHg)	Mean	22.9	25.3
		(SD; SE)	(0.84; 0.18)	(2.47; 0.52)
		Median	22.7	24.5
		Min, Max	22.0, 25.0	22.3, 30.8
Week 1		n	21	22
	Mean Diurnal IOP (mmHg)	Mean	17.4	17.3
		(SD; SE)	(2.38; 0.52)	(2.91; 0.62)
		Median	17.7	17.3
		Min, Max	11.0, 22.0	12.7, 23.3
	Change from Baseline (mmHg)	Mean	-5.5	-7.8
		(SD; SE)	(2.23; 0.49)	(3.60; 0.77)
		Median	-5.0	-8.1
		Min, Max	-12.2, -2.0	-16.2, -2.0
	Percent Change from Baseline (%)	Mean	-24.0	-30.7
		(SD; SE)	(9.73; 2.12)	(12.27; 2.62)
		Median	-22.4	-29.6
		Min, Max	-52.5, -9.1	-55.3, -8.7
Week 2		n	21	23
	Mean Diurnal IOP (mmHg)	Mean	17.0	17.6
		(SD; SE)	(2.26; 0.49)	(2.87; 0.60)
		Median	16.7	18.0
		Min, Max	11.0, 20.7	11.7, 22.7
	Change from Baseline (mmHg)	Mean	-6.0	-7.7
		(SD; SE)	(2.16; 0.47)	(3.21; 0.67)
		Median	-6.3	-7.0
		Min, Max	-12.2, -2.0	-16.3, -3.5
	Percent Change from Baseline (%)	Mean	-26.0	-30.2
		(SD; SE)	(9.41; 2.05)	(11.20; 2.34)
		Median	-26.4	-27.1
		Min, Max	-52.5, -9.1	-53.0, -15.1
Week 6		n	21	23
	Mean Diurnal IOP (mmHg)	Mean	16.9	18.0
		(SD; SE)	(2.20; 0.48)	(3.02; 0.63)
		Median	16.8	18.7
		Min, Max	10.7, 22.0	11.8, 23.7
	Change from Baseline (mmHg)	Mean	-6.0	-7.2
		(SD; SE)	(2.03; 0.44)	(3.76; 0.78)

Analysis Visit	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (N=44) Japan	U.S.
		Median	-5.8	-6.3
		Min, Max	-12.5, -3.0	-17.5, -3.2
	Percent Change from Baseline (%)	Mean	-26.3	-28.1
		(SD; SE)	(8.78; 1.92)	(12.37; 2.58)
		Median	-25.2	-22.4
		Min, Max	-54.0, -12.0	-58.2, -12.5
Month 3		n	21	23
	Mean Diurnal IOP (mmHg)	Mean	16.6	17.8
		(SD; SE)	(2.27; 0.50)	(2.55; 0.53)
		Median	16.3	18.5
		Min, Max	11.0, 21.2	12.0, 21.5
	Change from Baseline (mmHg)	Mean	-6.3	-7.5
		(SD; SE)	(2.20; 0.48)	(3.48; 0.72)
		Median	-6.3	-7.3
		Min, Max	-12.2, -1.0	-17.3, -1.7
	Percent Change from Baseline (%)	Mean	-27.6	-29.2
		(SD; SE)	(9.55; 2.08)	(11.53; 2.40)
		Median	-27.9	-28.0
		Min, Max	-52.5, -4.5	-56.2, -7.2

SD: Standard Deviation, SE: Standard Error.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.7.3、Table 14.2.8.3、Table 14.2.9.3

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 17.2mmHg、-6.9mmHg 及び-28.4%であった。また、ラタノプロスト群でそれぞれ 17.5mmHg、-6.7mmHg 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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 長期投与時の眼圧下降作用

長期に投与された試験（101260006LT 試験）の FAS における平均日中眼圧及びベースラインからの平均日中眼圧の推移を表 2.7.3.2-3 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。

2.7.3.5.2 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）における、投与後 52 週前日の最終投与後 36、40、44 時間までの眼圧下降作用の推移を表 2.7.3.6-2 に示した。

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 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、-14.66 ± 8.922 %、グループ 2 で-5.06 ± 1.724 mmHg、-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。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が、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持続を検討した〔第 II 相試験：012603SA 試験（参考資料 添付資料 5.3.5.1-4）〕。本試験における、投与後 3 ヵ月の眼圧下降作用の推移を表 2.7.3.5-1 に示した。

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）は低値を示した。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の下降を認めた。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ていたが、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 時間以降は、前日の眼圧下降作用よりは減弱していたものの、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。

Confidential

表 2.7.3.5-1. Month 3 における眼圧下降作用（012603SA 試験）

Type of Summary IOP	Statistics	0.002% DE-126 (N=17)	0.005% Latanoprost (N=16)
Mean Diurnal IOP	n	16 (94.1%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	17.55 (0.737)	18.06 (0.598)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	-0.51 (0.949)	
	95% CI of Difference	-2.45, 1.43	
Mean Nocturnal IOP	n	16 (94.1%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	16.83 (0.938)	18.44 (0.742)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	-1.61 (1.197)	
	95% CI of Difference	-4.05, 0.83	
24 Hour Mean IOP	n	16 (94.1%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	17.31 (0.783)	18.19 (0.604)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	-0.88 (0.989)	
	95% CI of Difference	-2.89, 1.14	
Peak IOP	n	16 (94.1%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	19.78 (0.954)	20.22 (0.575)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	-0.44 (1.114)	
	95% CI of Difference	-2.71, 1.84	
Trough IOP	n	16 (94.1%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	15.41 (0.774)	16.16 (0.713)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	-0.75 (1.052)	
	95% CI of Difference	-2.90, 1.40	
Fluctuation in IOP	n	16 (94.1%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	4.38 (0.425)	4.06 (0.430)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	0.31 (0.604)	
	95% CI of Difference	-0.92, 1.55	

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.9.8

Confidential

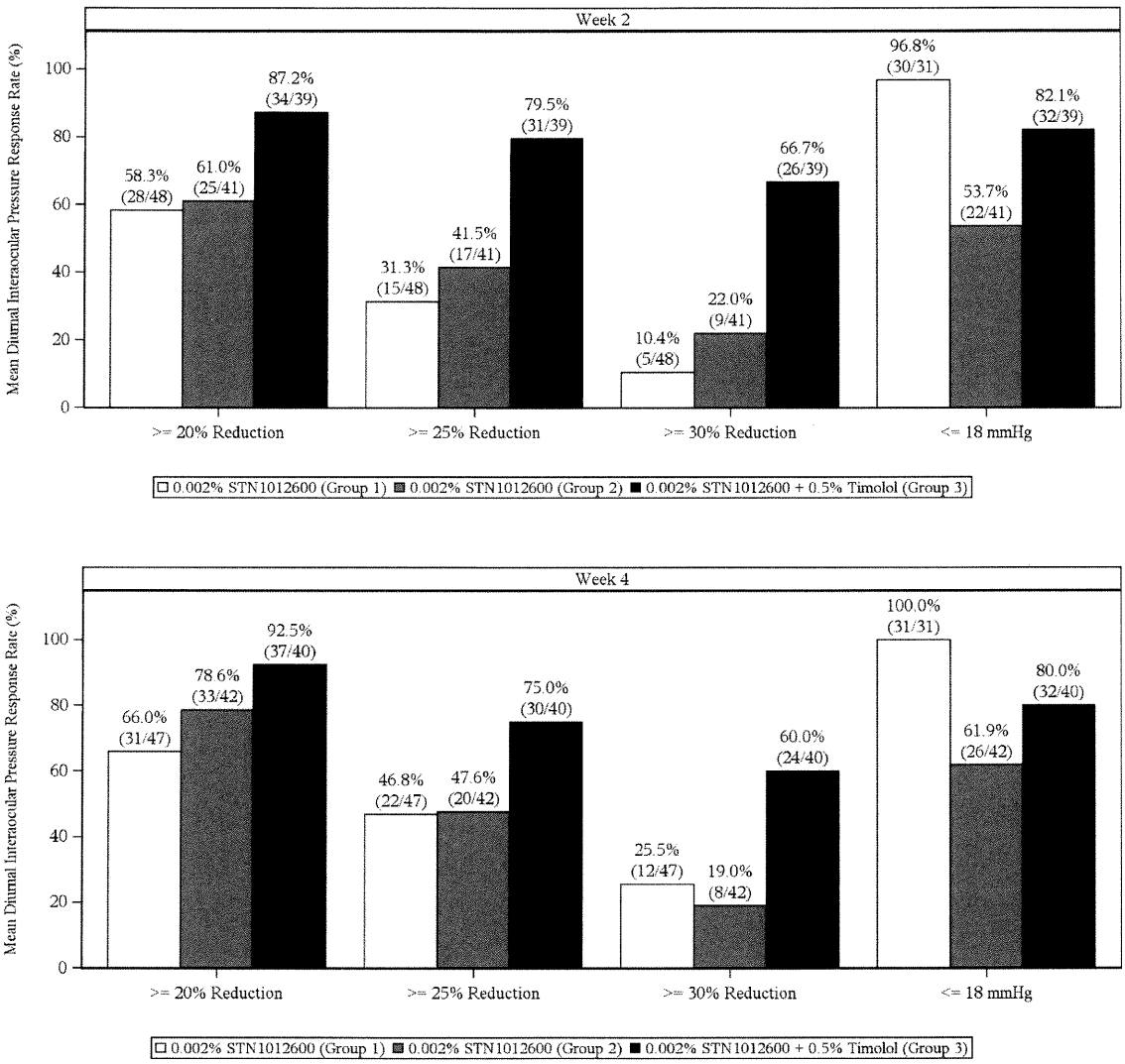
2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1. 本文中に含めないが引用する表の一覧

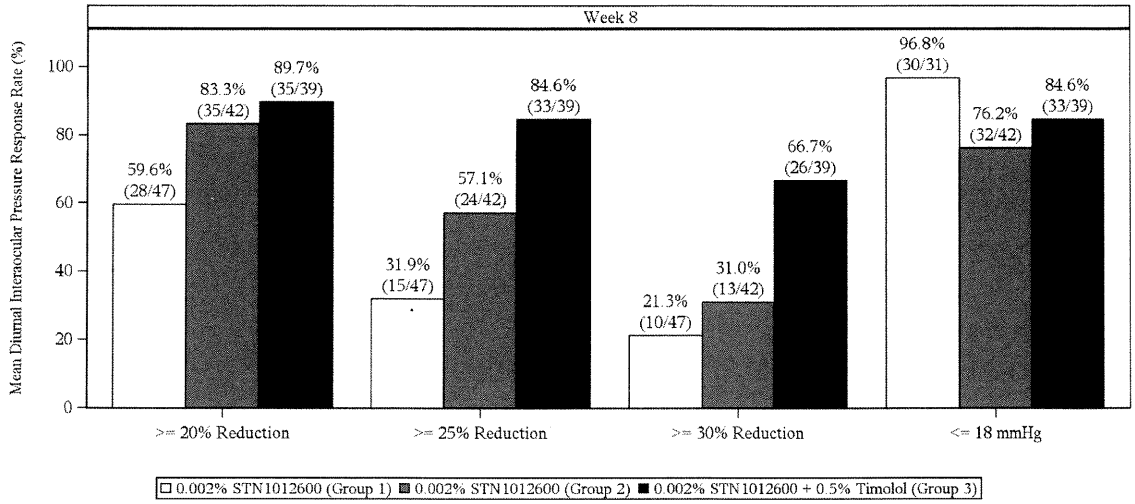
図 2.7.3.6-1. ベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%、25%、30%以上の症例割合及び平均日中眼圧が 18 mmHg 以下の症例割合（101260006LT 試験、FAS）
表 2.7.3.6-2. 投与後 52 週及び投与後 52 週翌日の眼圧下降作用（101260006LT 試験、FAS、各測定時点）

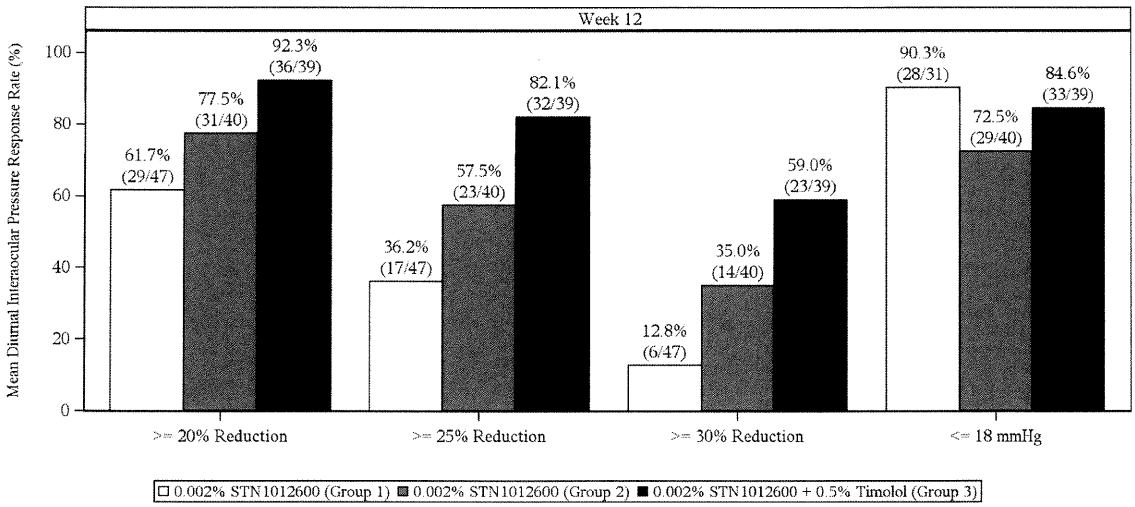
Confidential

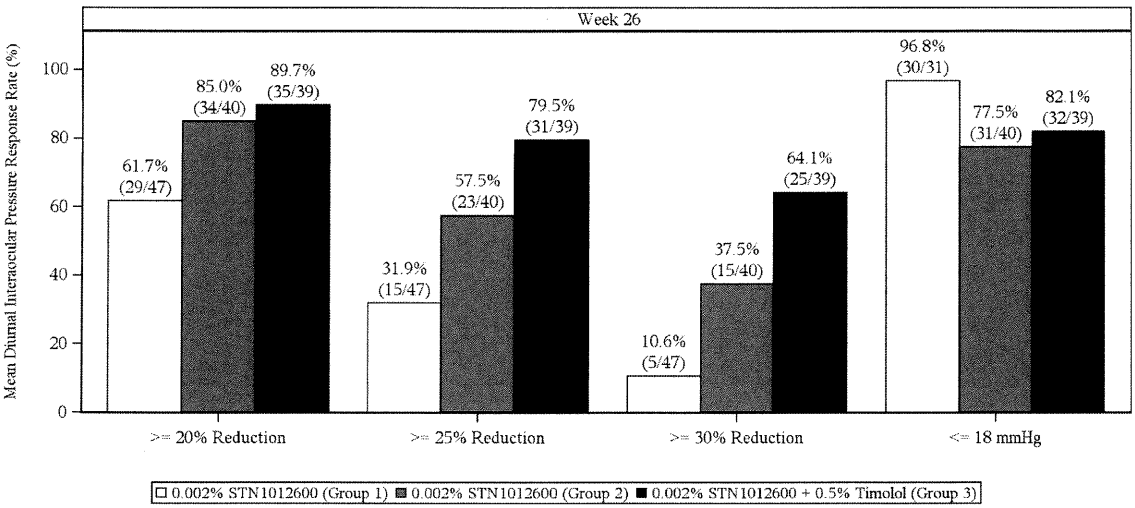
図 2.7.3.6-1. ベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%、25%、30%以上の症例割合及び平均日中眼圧が 18 mmHg 以下の症例割合（101260006LT 試験、FAS）



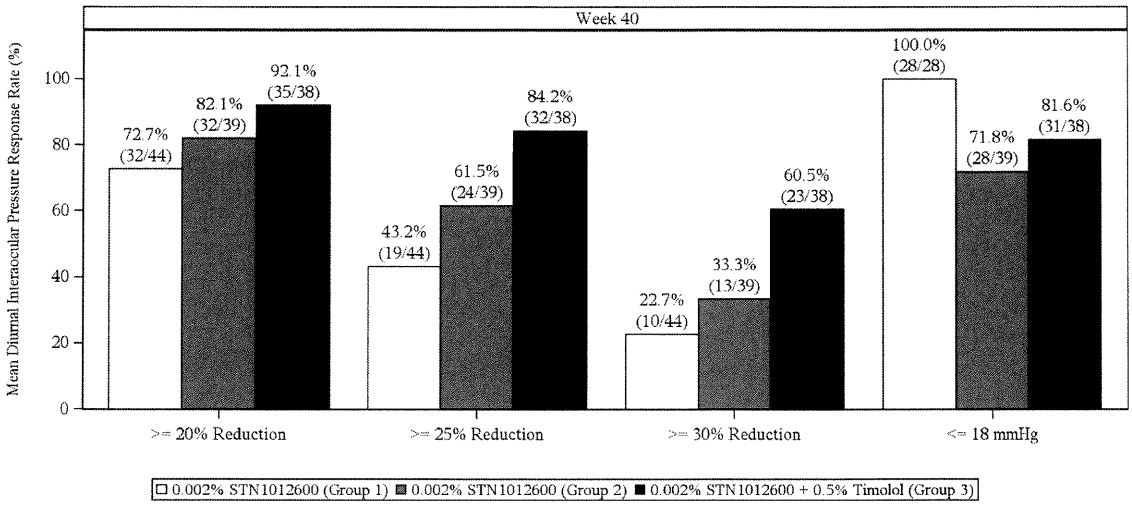
Confidential

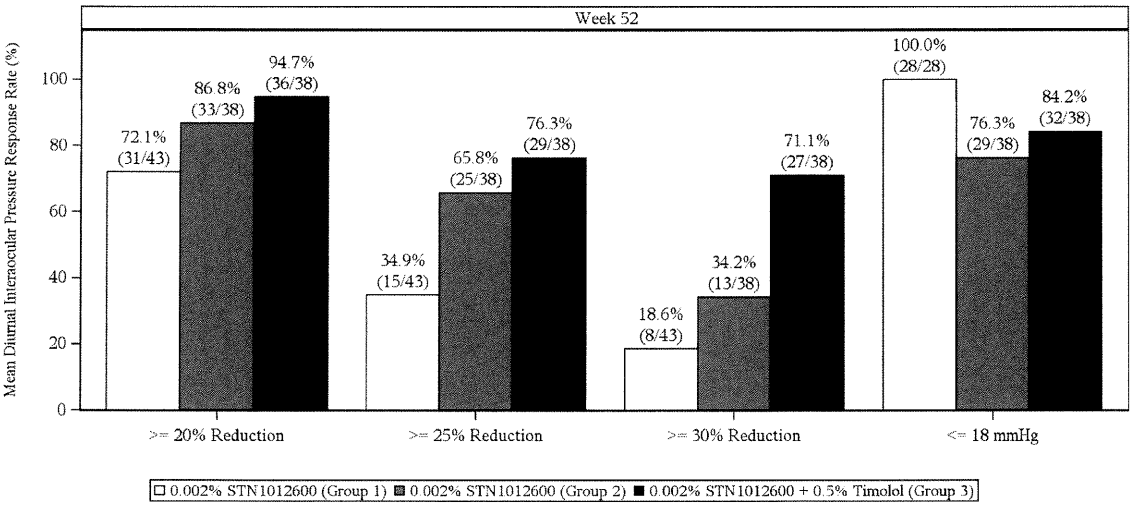






Confidential





Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.2.4

Confidential

表 2.7.3.6-2. 投与後 52 週及び投与後 52 週翌日の眼圧下降作用

（101260006LT 試験、FAS、各測定時点）

Analysis Visit Analysis Timepoint	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)
Week 52				
9:00	Observed Value (mmHg)	n	44	39
		Mean (SD)	14.66 (2.161)	17.26 (2.215)
		SE	0.326	0.355
		Median	15.00	17.00
		Min, Max	9.0, 19.0	12.5, 22.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	44	39
		Mean (SD)	-4.82 (2.133)	-6.40 (2.705)
		SE	0.321	0.433
		Median	-5.00	-6.00
		Min, Max	-9.0, 0.0	-15.5, -2.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	44	39
		Mean (SD)	-24.53 (10.743)	-26.70 (9.765)
		SE	1.620	1.564
		Median	-25.68	-27.27
		Min, Max	-50.0, 0.0	-55.4, -8.3
		P-value [1]	<.0001	<.0001
13:00	Observed Value (mmHg)	n	44	39
		Mean (SD)	14.19 (1.471)	16.88 (2.117)
		SE	0.222	0.339
		Median	14.00	16.50
		Min, Max	10.0, 18.0	13.0, 22.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	44	39
		Mean (SD)	-4.40 (1.676)	-6.31 (2.302)
		SE	0.253	0.369
		Median	-4.75	-7.00
		Min, Max	-8.0, 0.5	-11.5, 0.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	44	39
		Mean (SD)	-23.37 (8.101)	-27.03 (9.311)
		SE	1.221	1.491
		Median	-23.61	-29.17
		Min, Max	-41.2, 2.9	-46.9, 0.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001
17:00	Observed Value (mmHg)	n	43	38
		Mean (SD)	14.37 (1.676)	16.37 (2.330)
		SE	0.256	0.378
		Median	14.50	16.00
		Min, Max	10.0, 18.0	12.0, 22.5
	Change from Baseline (mmHg)	n	43	38
		Mean (SD)	-3.91 (1.989)	-6.53 (2.096)
		SE	0.303	0.340
		Median	-3.50	-6.25
		Min, Max	-8.5, 1.0	-11.5, -2.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	43	38

Confidential

Analysis Visit Analysis Timepoint	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)
		Mean (SD)	-21.04 (10.093)	-28.48 (8.937)
		SE	1.539	1.450
		Median	-21.21	-28.22
		Min, Max	-41.2, 5.9	-48.9, -9.1
		P-value [1]	<.0001	<.0001
Week 52 + 1 day				
9:00	Observed Value (mmHg)	n	34	34
		Mean (SD)	16.09 (1.967)	18.03 (2.071)
		SE	0.337	0.355
		Median	16.00	18.00
		Min, Max	12.5, 20.0	14.0, 22.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	34	34
		Mean (SD)	-3.47 (2.118)	-5.46 (2.748)
		SE	0.363	0.471
		Median	-3.75	-5.00
		Min, Max	-7.0, 1.5	-14.0, -1.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	34	34
		Mean (SD)	-17.42 (10.423)	-22.84 (10.324)
		SE	1.787	1.771
		Median	-18.27	-21.74
		Min, Max	-35.9, 8.1	-50.0, -4.5
		P-value [1]	<.0001	<.0001
13:00	Observed Value (mmHg)	n	34	33
		Mean (SD)	16.06 (2.187)	17.97 (2.288)
		SE	0.375	0.398
		Median	15.25	18.00
		Min, Max	12.0, 20.5	15.0, 25.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	34	33
		Mean (SD)	-2.72 (2.400)	-5.05 (2.262)
		SE	0.412	0.394
		Median	-2.50	-5.50
		Min, Max	-8.0, 3.0	-9.0, 3.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	34	33
		Mean (SD)	-14.12 (12.015)	-21.85 (9.779)
		SE	2.061	1.702
		Median	-13.72	-22.73
		Min, Max	-40.0, 17.1	-37.5, 13.6
		P-value [1]	<.0001	<.0001
17:00	Observed Value (mmHg)	n	32	34
		Mean (SD)	16.13 (1.699)	17.81 (1.996)
		SE	0.300	0.342
		Median	16.00	18.00
		Min, Max	13.0, 20.0	14.0, 21.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	32	34
		Mean (SD)	-2.27 (1.732)	-5.07 (2.042)
		SE	0.306	0.350
		Median	-2.50	-5.00
		Min, Max	-6.0, 1.5	-9.5, -1.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001

Analysis Visit Analysis Timepoint	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)
	Percent Change from Baseline (%)	n	32	34
		Mean (SD)	-12.05 (8.931)	-22.08 (8.602)
		SE	1.579	1.475
		Median	-13.34	-21.51
		Min, Max	-28.6, 9.4	-40.4, -4.5
		P-value [1]	<.0001	<.0001

SD: Standard Deviation, SE: Standard Error.

[1] Paired t-test

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.3

Confidential