目次

2.7.6　個々の試験のまとめ.....2
2.7.6.1　第 I 相 PK 試験（101260007LT）.....5
2.7.6.2　第 I 相試験（ONO-9054IOU001）（参考資料）.....15
2.7.6.3　後期第 I 相試験（ONO-9054IOU002）（参考資料）.....33
2.7.6.4　国際共同後期第 II 相試験（012601IN）.....65
2.7.6.5　第 III 相検証試験（101260005LT）.....120
2.7.6.6　第 II 相試験（ONO-9054IOU003）（参考資料）.....153
2.7.6.7　第 II 相試験（012603SA）（参考資料）.....170
2.7.6.8　後期第 II 相試験（012604IN）（参考資料）.....191
2.7.6.9　第 III 相長期投与試験（101260006LT）.....208

Confidential

2.7.6 個々の試験のまとめ

本申請のために実施した臨床試験を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1. 臨床試験の一覧

試験区分	実施国	試験デザイン（投与期間）	対象（人種）	症例数	治験使用薬	資料の種類 資料番号
第 I 相 PK 試験 (101260007LT)	日本	単一施設、非遮蔽、単群試験 （7 日）	健康成人男性（日本人）	8 例	0.002% STN1012600 点眼液	評価資料 5.3.3.1-1
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 （1 日）	健康成人男女（非日本人）	48 例	0.00003%, 0.0001%, 0.0003%, 0.001%, 0.002%, 0.003% STN1012600 点眼液 プラセボ点眼液	参考資料 5.3.3.1-3
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 （単回投与：1 日 反復投与：14 日）	OAG OHT （非日本人）	48 例	0.0003%, 0.001%, 0.002%, 0.003%, STN1012600 点眼液 プラセボ点眼液	参考資料 5.3.3.2-1
		Part 2： 単一施設、無作為化、二重遮蔽、クロスオーバー試験 （14 日 x2 期）		12 例	0.003% STN1012600 点眼液	
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 （3 ヵ月）	POAG OHT （日本人／非日本人）	241 例 （日本人 114 例）	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	評価資料 5.3.5.1-1
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 （3 ヵ月）	POAG OHT （日本人）	325 例	0.002% STN1012600 点眼液 0.005%ラタノプロスト点眼液	評価資料 5.3.5.1-2
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 （28 日）	OAG OHT （非日本人）	123 例	0.003% STN1012600 点眼液 0.005%ラタノプロスト点眼液	参考資料 5.3.5.1-3

試験区分	実施国	試験デザイン （投与期間）	対象 （人種）	症例数	治験使用薬	資料の種類 資料番号
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 （3 ヵ月）	POAG OHT （非日本人）	33 例	0.002% STN1012600 点眼液 0.005%ラタノプロスト点眼液	参考資料 5.3.5.1-4
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 （3 ヵ月）	POAG OHT （非日本人）	323 例	0.002% STN1012600 点眼液 プラセボ点眼液 0.5%チモロール点眼液	参考資料 5.3.5.1-5
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 （12 カ月）	OAG OHT （日本人）	131 例	0.002% STN1012600 点眼液 0.5%チモロール点眼液	評価資料 5.3.5.2-1

表 2.7.6-2. 個々の試験のまとめで用いた略語一覧

略語	略さない表現又は定義
ADR	Adverse drug reaction（薬物有害反応）
AE	Adverse Event（有害事象）
AUC	Area under the concentration-time curve（血中濃度-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）
BLQ	Below the lower limit of quantification（定量下限未満）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
hCG	Human Chorionic Gonadotropin（ヒト絨毛性ゴナドトロピン）
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）
LLT	Lowest level term（下層語）
MAD	Multiple-ascending dose（反復投与）
MedDRA	The medical dictionary for regulatory activities（ICH で開発された国際医学用語集）

略語	略さない表現又は定義
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）
OCRS	Ora Calibra™ Redness Scale（Ora Calibra™充血尺度）
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
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）
PT	Preferred term（基本語）
QAM	Once daily morning（1 日 1 回、朝）
QD	Once daily（1 日 1 回）
QPM	Once daily evening（1 日 1 回、夜）
SAD	Single-ascending dose（単回漸増投与）
SAE	Serious Adverse Event（重篤有害事象）
SAR	Suspected Adverse Reaction（副作用が疑われる事象）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SE	Standard Error（標準誤差）
SOC	System organ class（器官別大分類）
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）
U.S.	United States of America（アメリカ合衆国）

Confidential

2.7.6.1 第 I 相 PK 試験（101260007LT）

添付資料 5.3.3.1-1

治験の標題: STN1012600 点眼液の健康成人男性を対象とした薬物動態試験	
治験責任医師: [redacted]	
治験実施施設: [redacted]	
医学専門家: [redacted]	
公表文献: なし	
治験期間: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ: 第 I 相

2.7.6.1.1 治験方法の概略

2.7.6.1.1.1 目的

健康成人男性を対象として 0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間点眼）の安全性及び血漿中薬物動態について検討する。

2.7.6.1.1.2 治験方法

試験デザインを図 2.7.6.1-1 に示した。

選択基準に合致し除外基準に抵触しない健康成人男性を対象に点眼前 2～30 日以内のスクリーニング期の後、非遮蔽下で、0.002% STN1012600 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間点眼し、安全性及び血漿中薬物動態について検討した。

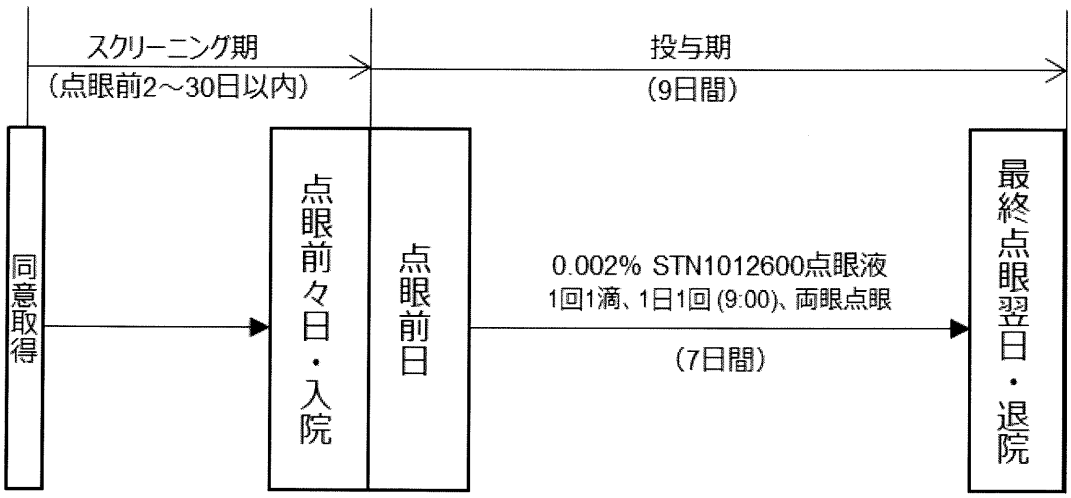


図 2.7.6.1-1. 試験デザイン

Confidential

2.7.6.1.1.3　　被験者数

目標症例数：8 例

【設定根拠】

一般的に、薬物動態試験での安全性評価例数として 6 例／群が設定されている。本治験では、中止例も考慮し、8 例とした。

2.7.6.1.1.4　　診断及び主な組入れ基準

(1)　対象

健康成人男性志願者（日本人）

(2)　主な選択基準

1. 年齢：18～35 歳
2. 性別：男性
3. 治験実施計画書に規定した検査・観察スケジュールが遵守可能

(3)　主な除外基準

1. 検査・観察で臨床的に異常が認められる
2. 標準体重〔 (身長-100) ×0.9〕の 80～120%の範囲を超える（小数点第 1 位を四捨五入）
3. 矯正視力が 1.0 未満

2.7.6.1.1.5　　投与方法

(1)　治験製剤

0.002% STN1012600 点眼液（製造番号：C0283-4［表示製造番号: D101260007LT-1］）

(2)　用法・用量

1 回 1 滴、1 日 1 回（9:00）、両眼点眼

(3)　投与期間

スクリーニング期 1～29 日、投与期 9 日

2.7.6.1.1.6　　検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示した。

Confidential

表 2.7.6.1-1. 検査・観察スケジュール

X:実施

	スクリーニング期	投与期										
	Screening 点眼前 30 日 ～ 点眼前々日 Day -2[1] （入院日）	Day -1	Day 1, Day 7								Day 2 ~ Day 6	Day 8 （退院） ・ 中止時
標準時刻	–	–	9:00	9:05	9:10	9:20	9:30	9:45	10:00	10:30	11:00	9:00	9:00
点眼後 経過時間（分）	–	–	0	5	10	20	30	45	60	90	120	0	1440 (24hr)
治験使用薬点眼	–	–	X	–	–	–	–	–	–	–	–	X	–
食事[2]	X	X	X	–	–	–	–	–	–	–	–	X	X
文書同意[3]	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
被験者背景	X	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
細隙灯顕微鏡検査[4]	X	–	X[5]	–	–	–	–	–	–	–	X	X[5]	X
視力検査[4]	X	–	X[5]	–	–	–	–	–	–	–	X	X[5]	X
眼圧測定[4]	X	–	X[5]	–	–	–	–	–	–	–	X	X[5]	X
眼底検査[6]	X	X[7]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	X
身長・体重	X	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血圧・脈拍数測定[4]	X	–	X[5]	–	–	–	–	–	–	–	X	X[5]	X
12 誘導心電図	–	–	X[5]	–	X[8]	–	–	–	–	–	X[8]	–	X
採血 臨床検査	X	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	X
採血 血漿中 薬物濃度[4]	–	–	X[9]	X	X	X	X	X	X	X	X	–	–
尿検査	X	–	X[10]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	X
COVID-19 PCR 検査	X[11]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
有害事象	X												

1) 点眼前々日 (Day -2) の 17 時までに入院する。
2) Day -1 の朝食・昼食・夕食はそれぞれ、起床から 10:00 まで、12:00 から 14:00 まで、18:00 から 20:00 までに摂る。Day 1 から Day 7 の朝食・昼食・夕食はそれぞれ、点眼まで、標準時刻 11:00（点眼後 120 分）の検査・観察終了後又は 12:00 のいずれか遅い時間から 14:00 まで、18:00 から 20:00 までに摂る。Day 8 は検査・観察終了後に摂る。スクリーニング期は点眼前々日 (Day -2) のみ適切な時間に摂る。
3) 文書同意はスクリーニング前 30 日以内に取得する。
4) Day 1～Day 7 の検査・観察は点眼を基点とし、9:00 の検査・観察は点眼前に、点眼後経過時間○分は点眼後○分に実施する。
5) 点眼前に実施する。
6) 無散瞳下で実施する。
7) スクリーニング期の検査を点眼前々日 (Day -2) に実施した場合は、点眼前日 (Day -1) のデータとして使用可能とする。
8) 採血直後に実施する。
9) Day 1 は実施しない。Day 7 の点眼前に実施する。
10) Day 1 のみ、朝食前に実施する。
11) 治験責任医師の判断により PCR 検査は実施不要とできる。

2.7.6.1.1.7 併用薬及び併用療法

(1) 併用禁止薬

治験使用薬点眼前 7 日以内から投与期中は、他の薬剤（市販薬を含む）の使用を禁止した。

(2) 併用禁止療法

治験使用薬点眼前 7 日以内から投与期中は、非薬物治療を禁止した。

Confidential

2.7.6.1.1.8 評価項目

(1) 安全性評価

- 有害事象及び副作用
- 12 誘導心電図

(2) 薬物動態評価

- 血漿中薬物動態

2.7.6.1.1.9 統計手法

(1) 解析対象集団

1) 安全性解析対象集団

被験薬を少なくとも 1 回点眼し、安全性に関する何らかの情報が得られている被験者の集団と定義し、安全性評価に用いた。

2) 薬物動態解析対象集団

被験薬を少なくとも 1 回点眼し、薬物動態が評価可能な被験者の集団と定義し、薬物動態評価に用いた。

(2) 安全性の解析

1) 有害事象

安全性解析対象集団を対象として、治験使用薬初回投与後以降に発現した有害事象（全体、重症度、重篤、眼及び眼以外）及び副作用（全体及び重篤）について、発現例数と発現割合を集計した。加えて、各事象について以下の集計を行った。なお、症例報告書に記載されたすべての有害事象は、最新版の MedDRA の適切な下層語 (LLT) に読み替え、基本語 (PT) と器官別大分類 (SOC) で表示した。

1. すべての有害事象の SOC・PT 別集計
2. 重症度別すべての有害事象の SOC・PT 別集計
3. すべての副作用の SOC・PT 別集計
4. 重症度別すべての副作用の SOC・PT 別集計
5. 重篤な有害事象の SOC・PT 別集計
6. 重篤な副作用の SOC・PT 別集計
7. 眼に関連する有害事象 SOC・PT 別集計
8. 眼以外の有害事象 SOC・PT 別集計

2) 12 誘導心電図

安全性解析対象集団を対象として、データの特性に応じ、評価時点ごとの記述統計量を示した。

Confidential

(3) 血漿中薬物動態の解析

1) 血漿中薬物濃度

セペタプロスト及び ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定し、個々の被験者の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。薬物動態解析対象集団を対象として、血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータ (AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$) の記述統計量（例数、平均値及び標準偏差）を算出した。ただし、T_{max} は中央値、最小値及び最大値を算出した。

測定値が定量下限未満の場合には、BLQ と表示し、その値を「0」として取り扱い記述統計量を算出した。ただし、BLQ が半数を超える場合、測定値の平均値及び標準偏差は算出せず、NC と表示した。

(4) 有意水準

特に断りがない限り、検定の有意水準は両側 5%とし、区間推定の信頼係数は両側 95%とした。安全性評価項目では検定は行わなかった。

2.7.6.1.2 結果の要約

2.7.6.1.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.1-2 に示した。計 24 例から文書同意を取得し、16 例がスクリーニング期中止となった。治験使用薬投与例は 8 例であった。

表 2.7.6.1-2. 症例の内訳

	Overall
Informed Consent Obtained	24
Screen Failure	16
Enrollment	8
Safety population [1]	8 (100.0%)
Completers [1]	8 (100.0%)
Prematurely discontinued [1]	0 (0.0%)

[1] Denominator is number of enrollments.
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.1.1

2.7.6.1.2.2 解析対象集団

安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団の内訳を図 2.7.6.1-2 に示した。

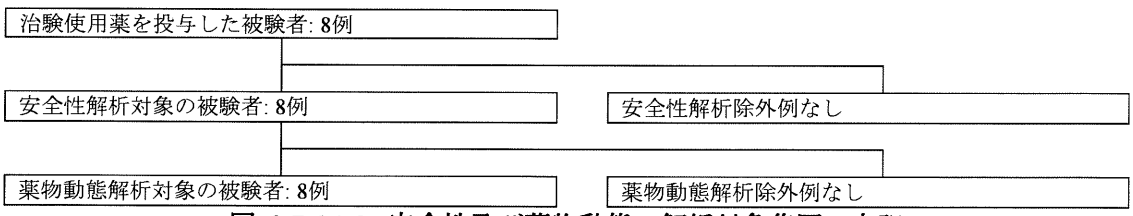


図 2.7.6.1-2. 安全性及び薬物動態の解析対象集団の内訳

Cross Reference: 添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.1.1

Confidential

2.7.6.1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景）を、表 2.7.6.1-3 に示した。

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

	0.002% STN1012600 (N=8)
Age on consent date (years)	
n	8
Mean (SD)	27.4 (4.90)
Median	26.0
Min, Max	23, 35
Sex	
n	8
Male	8 (100.0%)
Race	
n	8
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)
Japanese	8 (100.0%)
Other Asian	0 (0.0%)
Black or African American	0 (0.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)
White	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)
Height (cm)	
n	8
Mean (SD)	174.19 (7.002)
Median	174.55
Min, Max	165.6, 182.6
Weight (kg)	
n	8
Mean (SD)	67.16 (5.655)
Median	68.35
Min, Max	58.6, 74.6

Cross Reference: 添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.1.2

2.7.6.1.2.4 有効性

本治験では、有効性の評価は行わなかった。

2.7.6.1.2.5 安全性

(1) 有害事象の要約

有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.1-4 に、有害事象一覧（重症度別、安全性解析対象集団）を表 2.7.6.1-5 に示した。

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。

有害事象は 100%（8/8 例）に認められ、結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) が 100%（8/8 例）、点状角膜炎 (Punctate keratitis) 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。

表 2.7.6.1-4. 有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

Subjects with any	0.002% STN1012600 (N=8)
AE(s)	8 (100.0%)
ADR(s)	8 (100.0%)
SAE(s)	0 (0.0%)
Serious ADR(s)	0 (0.0%)
Leading to Study Drug Discontinuation	0 (0.0%)
Resulting in Death	0 (0.0%)
Mild AE(s) [1]	8 (100.0%)
Moderate AE(s) [1]	0 (0.0%)
Severe AE(s) [1]	0 (0.0%)
Ocular AE(s)	8 (100.0%)
ADR(s)	8 (100.0%)
SAE(s)	0 (0.0%)
Serious ADR(s)	0 (0.0%)
Leading to Study Drug Discontinuation	0 (0.0%)
Resulting in Death	0 (0.0%)
Mild AE(s) [1]	8 (100.0%)
Moderate AE(s) [1]	0 (0.0%)
Severe AE(s) [1]	0 (0.0%)
Non-ocular AE(s)	0 (0.0%)
ADR(s)	0 (0.0%)
SAE(s)	0 (0.0%)
Serious ADR(s)	0 (0.0%)
Leading to Study Drug Discontinuation	0 (0.0%)
Resulting in Death	0 (0.0%)
Mild AE(s) [1]	0 (0.0%)
Moderate AE(s) [1]	0 (0.0%)
Severe AE(s) [1]	0 (0.0%)

[1] Maximum severity within subject.
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.3.1.1

Confidential

表 2.7.6.1-5. 有害事象一覧（重症度別、安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term Severity	0.002% STN1012600 (N=8)
Subjects with any AE(s)	8 (100.0%)
Eye disorders	8 (100.0%)
Conjunctival hyperaemia	8 (100.0%)
Mild	8 (100.0%)
Punctate keratitis	1 (12.5%)
Mild	1 (12.5%)

Any subject who experienced multiple events within a system organ class or preferred term was counted only once for that system organ class or preferred term, at the maximum severity.
AEs were coded using MedDRA Version 25.0.
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.3.1.3.1

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 他の重要な有害事象

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。

(4) 12 誘導心電図

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。

(5) 安全性の結論

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。

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。

その他の安全性評価項目である 12 誘導心電図においても、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。

これらの結果から、0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間点眼）は、高頻度で結膜充血が認められたものの程度は軽度で回復性の事象であり、全身の安全性に問題点も認められず、安全性に問題はないと考えられた。

2.7.6.1.2.6 薬物動態

(1) 薬物動態の要約

血漿中セペタプロスト濃度は、すべての症例、すべての測定時点において BLQ (<5 pg/mL) であった。

血漿中 ONO-AG-367 濃度の個別値及び記述統計量を表 2.7.6.1-6 に、薬物動態パラメータの個別値及び記述統計量を表 2.7.6.1-7 に示した。

血漿中 ONO-AG-367 濃度は、Day 1 の初回点眼後 0.167～0.333 時間で C_{max} (16.0±4.58 pg/mL) に達し、その後 0.508±0.124 時間の $T_{1/2}$ で消失した。また、Day 7 の最終点眼後 0.0833～0.333 時間で C_{max} (11.5±3.38 pg/mL) に達し、その後 0.404±0.172 時間の $T_{1/2}$ で消失した。Day 1 及び Day 7 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。反復投与による血漿中 ONO-AG-367 の蓄積はないと考えられた。

表 2.7.6.1-6. 血漿中 ONO-AG-367 濃度（薬物動態解析対象集団）

Day	Time after administration (h)	ONO-AG-367 concentration in plasma (pg/mL)										
		Subject ID								Descriptive statistics		
		05	06	07	08	12	13	14	22	N	Mean	SD
1	0.0833	6.14	10.1	9.29	10.2	4.39	6.67	11.5	13.4	8	8.96	3.00
	0.167	13.9	21.4	10.4	15.9	8.63	11.4	18.8	22.3	8	15.3	5.13
	0.333	15.8	16.3	7.66	12.7	11.8	11.4	17.4	14.4	8	13.4	3.19
	0.5	14.8	11.3	4.85	8.74	9.24	7.98	12.3	8.58	8	9.72	3.03
	0.75	10.6	7.68	2.68	5.06	6.17	4.71	6.42	4.38	8	5.96	2.40
	1	6.78	4.07	1.54	3.39	4.05	3.25	3.50	2.66	8	3.66	1.50
	1.5	3.12	1.96	BLQ [a]	1.92	2.35	1.65	1.66	1.27	8	1.74	0.896
	2	2.37	1.11	BLQ [a]	1.25	1.32	1.32	1.16	BLQ [a]	8	1.07	0.770
7	0 [b]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	8	NC	NC
	0.0833	5.52	9.94	6.15	8.31	3.90	8.68	9.96	8.58	8	7.63	2.20
	0.167	11.1	14.2	6.17	11.6	7.84	15.8	9.88	14.6	8	11.4	3.38
	0.333	12.0	12.2	4.37	7.02	6.88	10.5	6.60	9.30	8	8.61	2.83
	0.5	8.87	8.04	2.72	4.47	4.82	6.81	3.98	5.34	8	5.63	2.10
	0.75	4.69	3.75	1.76	2.46	3.20	3.43	2.36	2.78	8	3.05	0.919
	1	3.40	2.39	1.18	1.93	1.81	2.13	1.40	1.28	8	1.94	0.726
	1.5	1.95	BLQ	BLQ	1.08	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	8	NC	NC
	2	1.38	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	8	NC	NC

SD: Standard deviation, N: Number of subjects used for calculation, BLQ: Below the lower limit of quantification (<1 pg/mL), NC: Not calculated because BLQ exceeded half of subjects
a: Regarded as "0" to calculate the descriptive statistics.
b: Before administration

Confidential

表 2.7.6.1-7. ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

			Subject ID								Descriptive statistics	
			05	06	07	08	12	13	14	22	N	Mean (SD)
AUC_{inf}	(pg·h/mL)	Day 1	17.2	14.1	5.89	11.8	11.1	10.1	13.5	11.3	8	11.9 (± 3.29)
		Day 7	10.9	8.50	3.87	6.83	5.40	7.87	5.43	6.49	8	6.91 (± 2.17)
AUC_{last}	(pg·h/mL)	Day 1	15.3	13.3	5.22	10.6	9.90	9.09	12.8	10.5	8	10.8 (± 3.06)
		Day 7	9.46	7.55	3.17	5.85	4.48	6.99	4.76	6.06	8	6.04 (± 1.97)
C_{max}	(pg/mL)	Day 1	15.8	21.4	10.4	15.9	11.8	11.4	18.8	22.3	8	16.0 (± 4.58)
		Day 7	12.0	14.2	6.17	11.6	7.84	15.8	9.96	14.6	8	11.5 (± 3.38)
T_{max}	(h)	Day 1	0.333	0.167	0.167	0.167	0.333	0.167	0.167	0.167	8	0.167 (0.167, 0.333) [a]
		Day 7	0.333	0.167	0.167	0.167	0.167	0.167	0.0833	0.167	8	0.167 (0.0833, 0.333) [a]
$T_{1/2}$	(h)	Day 1	0.543	0.533	0.302	0.695	0.618	0.528	0.415	0.426	8	0.508 (± 0.124)
		Day 7	0.706	0.277	0.415	0.626	0.353	0.286	0.332	0.237	8	0.404 (± 0.172)

SD: Standard deviation, N: Number of subjects used for calculation
a: Median (minimum, maximum) was calculated for T_{max}.

(2) 薬物動態の結論

血漿中セペタプロスト濃度は、すべての症例、すべての測定時点において BLQ (<5 pg/mL) であった。

血漿中 ONO-AG-367 濃度は定量されたが、Day 1 及び Day 7 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。反復投与による血漿中 ONO-AG-367 の蓄積はないと考えられた。

2.7.6.1.2.7 結論

0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間点眼）は、安全性に問題はないと考えられた。また、血漿中薬物動態について、血漿中セペタプロスト濃度は、すべての症例、すべての測定時点において BLQ (<5 pg/mL) であった。活性代謝物である ONO-AG-367 は血漿中に定量されたが、反復投与による蓄積はないと考えられた。

Confidential

2.7.6.2 第 I 相試験（ONO-9054IOU001）（参考資料）

添付資料 5.3.3.1-3

治験の標題: A double-masked, placebo-controlled, single-dose escalation study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ONO-9054 in healthy adult subjects	
治験責任医師: [redacted]	
治験実施施設: [redacted]	
医学責任者: [redacted]	
公表文献: なし	
治験期間: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ: 第 I 相

2.7.6.2.1 治験方法の概略

2.7.6.2.1.1 目的

主要目的:

健康成人を対象として STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を用量漸増単回投与（各眼単回点眼）した際の安全性と忍容性を評価する。

副次目的:

・血漿中の ONO-9054（セペタプロスト）及び ONO-AG-367 の薬物動態プロファイルを明らかにする。

・薬力学プロファイルを評価する。

2.7.6.2.1.2 治験方法

試験デザインを図 2.7.6.2-1 に、週ごとの投与順序を表 2.7.6.2-1 に示した。

選択基準に合致し除外基準に抵触しない健康成人を対象に最長 28 日間のスクリーニング期の後、各コホート内で、被験者を 3:1〔実薬 (STN1012600) :プラセボ〕の比率で試験薬に無作為に割付け、二重遮蔽下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼（低濃度から用量漸増）し、安全性と忍容性を評価した。また、血漿中のセペタプロスト及び ONO-AG-367 の薬物動態プロファイル、及び薬力学プロファイルを評価した。

Confidential

Dose Ascending (N=48): Cohorts 1 through 6 (n=8)

Screening	Confinement (6 days)		Follow-up
	Predose Admission	**Dosing and Evaluation** ONO-9054 (0.3, 1.0, 3.0, 10.0, 20.0, and 30.0 μg/mL) or Placebo	
(up to 28 days) **Days -30 to -3**	(2 days) **Days -2 to -1**	(4 days) **Days 1 to 4**	(1 day) **Day 7** (± 1 day)

ONO-9054 or placebo (3:1 ratio)
Dosing: single dose

図 2.7.6.2-1. 試験デザイン

表 2.7.6.2-1. 週ごとの投与順序

Proposed Period[a]	**Single Ascending Dose**	
	Cohort (n=8)[b]	**Dose (μg/mL)**
Week 1	1	0.3 (or placebo)
Week 3	2	1.0 (or placebo)
Week 5	3	3.0 (or placebo)
Week 7	4	10.0 (or placebo)
Week 9	5	20.0 or 30.0[c] (or placebo)
Week 11[d]	6	30.0 (or placebo)

a The study schedule was to be adjusted based on completion of enrollment in the previous cohort.
b If a subject discontinued prematurely, the site and Sponsor were to discuss potential replacement on a case by case basis.
c Dose escalation above 10 μg/mL and the use of the 20 μg/mL or 30 μg/mL formulations were determined based on safety data as well as PK data from the previous cohorts and discussion/consensus between the investigator and Sponsor.
d If Cohort 5 was 30 μg/mL, then Cohort 6 was to be canceled.

2.7.6.2.1.3 被験者数

目標症例数：48 例（各コホート 8 例、STN1012600 点眼液：プラセボ＝ 3：1）

【設定根拠】

実施可能性を考慮し設定した。事前の統計的仮定は行わなかった。

2.7.6.2.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象

健康成人

(2) 主な選択基準

1. 同意取得時の年齢が 18 以上 64 歳 以下の健康な男性又は女性被験者
2. Body mass index (BMI) が 19 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下

Confidential

3. screening visit 及び Day -1 の両日において両眼の眼圧が 21 mmHg 未満
4. screening visit 及び Day -1 の両日において最高矯正視力 (BCVA) が 20/30 以上 （スネレン視標）
5. 総合眼科検査において正常

(3) 主な除外基準

1. いずれかの眼に重度の眼外傷の既往歴があるもの
2. 過去 3 ヵ月以内の眼内又は眼内レーザー手術歴、又はいずれかの眼のスクリーニング来院前 6 ヵ月以内の屈折矯正手術歴
3. 眼圧測定、眼底検査等、信頼できる眼の評価が実施できないもの
4. Day -1 の 1 週間前又は本治験中にコンタクトレンズを使用する予定
5. いずれかの眼に水晶体後嚢破損偽水晶体、黄斑浮腫、又は黄斑浮腫の危険因子を有するもの
6. いずれかの眼に過去 3 ヵ月以内に眼感染（細菌性、ウイルス性、又は真菌性）の現病歴又は慢性病歴、又はいずれかの眼に進行中又は再発性の眼の炎症（すなわち、中等度から高度の眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、末梢性潰瘍性角膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎）を有するもの

2.7.6.2.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

0.00003% (0.3 μg/mL) STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤） （製造番号：X1X3P）

0.0001% (1.0 μg/mL) STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤） （製造番号：X1X4P）

0.0003% (3.0 μg/mL) STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤） （製造番号：X1X5P）

0.001% (10.0 μg/mL) STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤） （製造番号：X1X6P）

0.002% (20.0 μg/mL) STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤） （製造番号：X1X7P）

0.003% (30.0 μg/mL) STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤） （製造番号：X1X8P）

プラセボ点眼液（STN1012600 点眼液基剤） （製造番号：X1X1P）

(2) 用法・用量

1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼

(3) 投与期間

スクリーニング期最長 28 日間、投与前期 2 日間、投与及び評価期 4 日間、フォローアップ期最長 4 日間

2.7.6.2.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。

Confidential

表 2.7.6.2-2. 検査・観察スケジュール

Study Phase		Screening	Predose						
Study Day		-30 to -3	-2	-1					
Time after administration				-24.5 h	-24 h	-23 h	-21 h	-19 h	-15 h	-12 h
Informed consent		X								
Eligibility criteria		X	X							
Ocular and medical history		X	X							
Ocular examination	Comprehensive adult medical eye examination with dilation[a]	X								
	Symptomatology					X				
	Slit lamp examination with indirect ophthalmoscopy								X[b]	
	Visual Acuity (BCVA)					X				
	Pupillometry (pupil size/papillary light reflex)					X				
	Fundus photomicrography		X[c]							
	IOP					X	X	X	X	
Body weight and height		X								
Complete physical examination		X	X							
Brief physical examination				X						
Safety laboratory and evaluation		X	X							
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X	X							
12-lead ECG		X	X							
Telemetry ECG										X
Spirometry (FEV_1 and FVC)		X	X							
Viral screen (HIV, hepatitis B or C)		X								
Substance abuse and alcohol screen		X	X							
Pregnancy test (serum β-hCG)		X	X							
Serum FSH test (postmenopausal females only)		X								
Prior and concomitant medication review		X	X ---------- X							
Confinement period			X ---------- X							

BCVA = best corrected visual acuity; β-hCG = beta human chorionic gonadotropin; BP = blood pressure; BT = body temperature; ECG = electrocardiogram; FVC = forced vital capacity; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FSH = follicle stimulating hormone; h = hour; HIV = human immunodeficiency virus; HR = heart rate; IOP = intraocular pressure; RR = respiratory rate.

[a] Includes visual acuity, visual fields, external examination, pupillary function, ocular alignment and motility, slit lamp biomicroscopic examination, IOP measurement, fundus examination, and mental status.

[b] A mydriatic agent instilled after the last IOP assessment.

[c] A mydriatic agent used 30 minutes prior to assessment.

Study Phase		**Dosing and Evaluation**																	
Study Day		**1**																	
Time after administration		**predose**	**0**	**5 m**	**10 m**	**20 m**	**30 m**	**45 m**	**1 h**	**1.5 h**	**2 h**	**3 h**	**4 h**	**5 h**	**6 h**	**7 h**	**8 h**	**9 h**	**12 h**
Ocular examination	Symptomatology	X		X	X		X		X		X	X		X		X		X	X
	Slit lamp examination with indirect ophthalmoscopy	X[a]									X[b]			X[b]				X[b]	X[b]
	Visual Acuity (BCVA)								X							X			
	Pupillometry	X[c]														X			X[c]
	Fundus photomicrography	X[a]		X[b,d]	X[b,d]		X[b,d]				X[b,d]			X[b,d]					
	IOP								X			X		X				X	
Complete physical exam																			
Brief physical examination		X																	
Safety laboratory evaluation		X																	
Blood sample for genotyping		X																	
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X		X	X		X		X		X		X	X	X		X		X
12-lead ECG		X					X				X								
Telemetry ECG		X	- - -

Study Phase		Dosing and Evaluation												F/U
Study Day		2					3					4		7 ±1[a]
Time after administration		24 h	25 h	27 h	29 h	33 h	48 h	49 h	51 h	53 h	57 h	72 h	73 h	
Ocular examination	Comprehensive adult medical eye examination with dilation													X[b]
	Symptomatology		X					X					X	
	Slit lamp examination with indirect ophthalmoscopy					X[c]					X[c]		X[c]	
	Visual Acuity (BCVA)		X					X					X	
	Pupillometry (pupil size / papillary light reflex)		X					X					X[d]	
	Fundus photomicrography												X[c]	
	IOP		X	X	X	X		X	X	X	X		X	
Complete physical examination												X		X
Brief physical examination		X					X							
Safety laboratory and evaluation		X					X					X		X
Pregnancy test (serum β-hCG)												X		
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X					X					X		X
12-lead ECG		X					X					X		X
Telemetry ECG		X												
Spirometry (FEV_1 and FVC)		X												
Plasma PK sampling		X												
Urine sampling		X												
Concomitant medication review		X----------												X
Adverse event monitoring		X----------												X
Confinement period		X----------											X	

BCVA = best corrected visual acuity; β-hCG = beta human chorionic gonadotropin; BP = blood pressure; BT = body temperature; ECG = electrocardiogram; FVC = forced vital capacity; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FSH = follicle stimulating hormone; h = hour; HIV = human immunodeficiency virus; HR = heart rate; IOP = intraocular pressure; m = minutes; RR = respiratory rate.

[a] All Day 4 procedures were completed for subjects who terminated early and they returned for safety follow-up (same as Day 7 procedures) within 1-2 weeks.

[b] Includes visual acuity; visual fields, external examination, pupillary function; ocular alignment and motility, slit lamp biomicroscopic examination, intraocular pressure measurement, fundus examination, and mental status.

[c] A mydriatic agent instilled after the last IOP measurement.

[d] Conducted prior to using a mydriatic agent.

2.7.6.2.1.7 併用薬及び併用療法

(1) 併用禁止薬又は併用禁止療法

治験中は、治験依頼者と協議し、治験責任医師の承認を得ない限り、処方薬、OTC 薬、ハーブ系サプリメント、ビタミン剤は禁止した。Day -1 の前 1 週間及び治験期間中のコンタクトレンズの装用は禁止した。

一過性の疼痛又は発熱の緩和のため、治験期間中はアセトアミノフェンの投与は可能とした。ただし、アセトアミノフェンの使用は 1 日用量 1000mg に制限することとし、使用時は治験依頼者に通知するとともに治験責任医師の承認を得ることとした。

また、本試験では眼科検査（例：細隙灯顕微鏡検査）を実施するため、必要に応じて人工涙液の投与は可能とした。ただし、治験薬投与から人工涙液投与まで 5 分間の適切な間隔をあけることとした。

2.7.6.2.1.8　　評価項目

(1)　安全性評価

有害事象、眼科検査、肺活量、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、12 誘導心電図及びテレメトリー心電図 (ECGs) 、バイタルサイン、身体検査

(2)　薬物動態

セペタプロスト及び ONO-AG-367 の血漿中濃度

(3)　薬力学

眼圧 (IOP) ：両眼平均眼圧を用いた平均日中眼圧、ベースラインからの平均日中眼圧変化量、及びベースラインからの平均日中眼圧変化率、及び両眼平均眼圧を用いた各測定時点の眼圧、ベースラインからの眼圧変化量及びベースラインからの眼圧変化率

2.7.6.2.1.9　　統計手法

(1)　解析対象集団

1)　安全性解析対象集団

本試験に登録され、治験薬が投与された全被験者を対象とした。

安全性解析対象集団は、人口統計学的特性、ベースライン時の特性、薬力学及びすべての安全性解析に用いた。

2)　薬物動態解析対象集団

STN1012600 点眼液を投与され、投与後に少なくとも 1 回採血したすべての登録被験者を対象とした。

(2)　安全性の解析

i)　有害事象

有害事象が発現した被験者の数及び割合を、器官別大分類 (SOC) 内の治療群別に要約した。有害事象、重篤な有害事象及び治験薬と関連のある有害事象は別途要約した。

要約表において、治験薬との関連性は、有害事象が治験責任医師により「明らかにあり」、「おそらくあり」、「可能性あり」と評価された場合に「関連あり」と判定した。投与群別及び重症度別の有害事象の発現被験者数及び割合を集計した。要約表では、器官別大分類 (SOC) で 2 つ以上の有害事象が発生した被験者はその器官別大分類 (SOC) で 1 回のみカウントし、同一の有害事象が複数回発生した被験者はその有害事象の基本語 (PT) で 1 回のみカウントした。

有害事象は、安全性解析対象集団の全被験者のデータ一覧表に示した。

ii) 眼科検査

一般的眼科検査（視力検査、視野検査、外診、瞳孔検査、眼位、眼球運動検査、細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定、眼底検査、精神状態を含む）の結果は、例数及び眼数別に各評価項目ごとに度数分布を用いて要約した。

眼底写真の結果は、各スコアに対する度数分布を用いて要約した。施設の眼科医及び中央レビュー眼科医が行った評価を並べて集計し、比較した。例数及び眼数別に集計した。

点眼薬の忍容性、血管収縮に関連する症状、充血スコアを含む症状検査の各項目の頻度及び発生率を、試験日時別に要約した。Day 1 及び Day 1 から Day 4 までの最大重症度を要約した。各症状スコアのベースラインからの変化量を投与群別、試験日時別に集計した。

各投与群の平均症状スコアの推移を、該当する SD をエラーバーとしてプロットした。プロットでは、2 眼の平均スコアを用いた。

瞳孔サイズの観察値及びベースラインからの変化量を、2 眼の平均に基づいて投与群及び試験日時別に要約した。

視力 (ETDRS) は、治療群別及び試験日時別に、不良眼に基づく度数分布を用いて要約した。

細隙灯顕微鏡検査の結果は、各カテゴリーの度数分布を用いて、治療群別及び試験日時別に要約した。また、Day 1 の最大充血スコアを要約した。

倒像検眼鏡による眼底検査の結果を、投与群別及び試験日時別に、区分ごとに度数分布を用いて要約した。

すべての眼科検査パラメータは被験者データ一覧表に示した。

iii) 肺活量測定

肺機能検査結果（FEV1、FVC、及び FEV1/FVC 比）について観察された値及びベースライン値からの変化量を、投与群及び試験日ごとに要約した。

CRF に記録された最大限の努力値、中央値、最悪値の結果を被験者データ一覧表に示した。

iv) 臨床検査

血液学的検査、臨床化学的検査及び尿検査のパラメータについて、観察値及びベースラインからの変化量を投与群別及び試験日別に要約した。カテゴリー形式で報告された検査結果は、各試験日における各カテゴリーの度数分布を用いて要約した。投与群別及び試験日別の移行表も示した。安全性に関する臨床検査の結果はすべて、被験者データ一覧表に示した。

v) 12 誘導心電図、テレメトリー式心電図

12 誘導心電図の解析はすべて、eCRF に記録された心電図データに基づいて行った。

観察された値及び心電図パラメータ（HR、PR 間隔、QRS 波長、RR 間隔及び QT/QTc 間隔）のベースラインからの変化量を投与群別及び試験日時別に集計した。QT 間隔は QTcB と QTcF の両方を用いて心拍数で補正した。

QT/QTc 間隔の最大変化量、すなわちベースライン以降に観察された QT/QTc 間隔の最大値及びベースラインからの最大変化量について、要約統計量を示した。最大絶対 QT 及び QTc 間隔が≦450ms、>450～≦480ms、>480～≦500ms、及び>500ms であった被験者の割合を示した。QT 及び

QTc 間隔のベースラインからの最大変化量が≦30ms、>30～≦60ms、>60ms であった被験者の割合を示した。

12 誘導心電図パラメータはすべて、被験者データ一覧表に示した。

正常又は異常なテレメトリーモニタリング結果を報告した被験者の数と割合を治療群別に要約した。テレメトリーモニタリングの結果（正常又は異常）を被験者データリストに示した。

vi) バイタルサイン

バイタルサイン測定値(BT、HR、RR、BP 及び体重)の実測値及びベースラインからの変化量を投与群別及び試験日時別に集計した。

バイタルサイン測定値はすべて、被験者データ一覧表に示した。

vii) 身体検査

完全な身体検査と簡易身体検査における正常及び異常所見を有する被験者の数と割合を、投与群と試験日時別に要約した。完全及び簡潔な身体検査の結果は、被験者データ一覧表に示した。

(3) 薬物動態の解析

血漿中濃度データは記述統計量（例数、算術平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）を用いて集計した。採血時点の血漿中濃度がすべて定量下限未満であった場合は、すべての記述統計量を BLQ として報告した。

T_{max} を除く薬物動態パラメータについては、記述統計量として例数、算術平均値、SD、CV、中央値、最小値及び最大値、幾何平均値を算出した。T_{max} については、記述統計量として例数、中央値、最小値及び最大値を算出した。

血漿中濃度が BLQ の場合、関連する記述統計量の算出には 0（ゼロ）の濃度を用いた。

(4) 薬力学の解析

観察値、ベースラインからの変化量、両眼からの平均眼圧値のベースラインからの変化率を治療群別、試験日時別に集計した。

さらに、該当する SD をエラーバーとしてデータをプロットした。

眼圧データは被験者データ一覧表に示した。

(5) 有意水準

検定の有意水準は両側 5%とし、区間推定の信頼係数は両側 95%とした。安全性評価項目では検定は行わなかった。

Confidential

2.7.6.2.2 結果の要約

2.7.6.2.2.1 症例の内訳

本試験のために 239 例がスクリーニングされた。このうち 48 例が組入れられ、191 例がスクリーニングで脱落した。それぞれのコホートにおいて、各 2 例がプラセボ（計 12 例）、各 6 例が STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）の投与を受けた。症例の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した。

表 2.7.6.2-3.症例の内訳

No. Subjects, n (%)	Placebo	ONO-9054 (μg/mL)					
		0.3	1.0	3.0	10.0	20.0	30.0
Enrolled	12	6	6	6	6	6	6
Received study medication	12 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Completed study	11 (91.7)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Did not complete study	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject [a]	1 (100)	0	0	0	0	0	0

[a] Percentage based on subjects who did not complete the study. All other percentages based on number of subjects enrolled.
Cross-reference: 添付資料 5.3.3.1-3 End-of-Text Tables 14.1.1 Subtable 1and Subtable 2.

2.7.6.2.2.2 解析対象集団

人口統計学的特性、ベースライン特性、薬力学、安全性データの解析には安全性解析対象集団を用いた。本試験に登録された被験者 48 例全員が安全性解析対象集団の基準を満たした。

各 STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）群に割り付けられた被験者 36 例全員が、薬物動態解析対象集団の基準を満たした。

2.7.6.2.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景）を、表 2.7.6.2-4 に示した。

表 2.7.6.2-4. 人口統計学的及び他の基準値の特性

Parameter	Placebo (N=12)	ONO-9054 (μg/mL)					
		0.3 (N=6)	1.0 (N=6)	3.0 (N=6)	10.0 (N=6)	20.0 (N=6)	30.0 (N=6)
Age (years)							
n	12	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	36.5 (9.6)	30.5 (10.5)	39.3 (9.5)	34.5 (14.2)	38.3 (5.2)	26.3 (8.9)	40.2 (7.7)
Median	37.5	24.5	39.0	32.5	39.0	21.5	41.5
Min, Max	18, 47	22, 44	27, 51	21, 53	30, 44	20, 42	28, 48
Sex, n (%)							
Male	10 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)
Female	2 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
Race, n (%)							

Parameter	Placebo (N=12)	ONO-9054 (μg/mL)					
		0.3 (N=6)	1.0 (N=6)	3.0 (N=6)	10.0 (N=6)	20.0 (N=6)	30.0 (N=6)
White	4 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	4 (66.7)	2 (33.3)
Black/African American	6 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	6 (100)	2 (33.3)	4 (66.7)
Other	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)							
Not Hispanic or Latino	11 (91.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	4 (66.7)	4 (66.7)
Hispanic or Latino	1 (8.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)
Height (cm)							
n	12	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	174.66 (11.06)	170.15 (14.55)	177.55 (6.57)	174.70 (6.47)	161.48 (11.06)	173.82 (12.01)	177.87 (14.44)
Median	175.65	172.40	179.05	173.00	159.60	175.90	177.90
Min, Max	147.3, 188.3	152.4, 186.2	166.9, 184.8	169.5, 186.6	149.4, 181.8	154.4, 185.5	160.7, 202.5
Weight (kg)							
n	12	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	82.35 (14.11)	87.13 (20.31)	84.30 (13.33)	83.78 (15.64)	78.68 (13.07)	78.92 (21.27)	90.98 (12.09)
Median	77.05	93.40	82.85	78.75	74.40	69.85	90.55
Min, Max	66.8, 105.1	55.4, 109.2	65.7, 104.0	69.8, 113.8	63.3, 98.7	59.1, 106.6	76.9, 110.1
BMI (kg/m^2)							
n	12	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	26.93 (3.21)	29.68 (3.24)	26.68 (3.40)	27.25 (2.94)	30.10 (3.02)	25.80 (4.27)	28.85 (3.08)
Median	27.05	30.65	25.65	26.35	29.60	25.15	28.85
Min, Max	21.5, 31.2	23.9, 32.5	23.6, 31.0	24.3, 32.7	26.3, 33.7	21.0, 31.0	23.8, 33.4
Tobacco use, n (%)							
No	12 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
Alcohol use, n (%)							
No	6 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	3 (50.0)
A few time or less/ month	5 (41.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)
3-4 times/week	1 (8.3)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Almost every day	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Drug use, n (%)							
No	12 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Cross-reference: 添付資料 5.3.3.1-3 End-of-Text Table 14.2.1 Subtable 1 and Subtable 2.

2.7.6.2.2.4 薬物動態

(1) 薬物動態解析

血漿中セペタプロスト濃度は、1 被験者の 1 測定時点を除き、検討した点眼液濃度範囲において、すべて定量下限未満 (<5.00 pg/mL) であった。

Confidential

血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-5、濃度推移を図 2.7.6.2-2 に示す。血漿中 ONO-AG-367 濃度は、すべての点眼液濃度において点眼後 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%を上回る用量では比例以上に増加した。統計解析に基づくと、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 2.7.6.2-5. 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

Parameter	ONO-9054 0.3 ug/mL (N=6)	ONO-9054 1.0 ug/mL (N=6)	ONO-9054 3.0 ug/mL (N=6)	ONO-9054 10.0 ug/mL (N=6)	ONO-9054 20.0 ug/mL (N=6)	ONO-9054 30.0 ug/mL (N=6)
AUCinf (h*pg/mL)						
n	6	5	1	3	6	5
Mean (SD)	BLQ	BLQ	BLQ	6.09 (2.17)	10.6 (2.03)	21.4 (6.82)
CV%	NC	NC	NC	35.6	19.1	31.9
Median (Min, Max)	BLQ	BLQ	BLQ	6.48 (3.76, 8.05)	11.2 (7.91, 13.2)	24.2 (10.4, 27.9)
Geometric mean	BLQ	BLQ	BLQ	5.81	10.5	20.3
AUCinf/(Dose/BW) ((h*pg/mL)/(ug/mL*kg))						
n	6	5	1	3	6	5
Mean (SD)	BLQ	BLQ	BLQ	48.7 (10.7)	41.2 (11.3)	62.5 (22.9)
CV%	NC	NC	NC	22.0	27.5	36.5
Median (Min, Max)	BLQ	BLQ	BLQ	50.9 (37.1, 58.2)	40.4 (29.9, 62.2)	66.3 (30.9, 90.9)
Geometric mean	BLQ	BLQ	BLQ	47.9	40.1	58.7
AUClast (h*pg/mL)						
n	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	BLQ	0.00706 (NC)	0.703 (0.396)	3.88 (2.21)	9.34 (1.96)	18.1 (6.61)
CV%	NC	NC	56.3	57.0	20.9	36.5
Median (Min, Max)	BLQ	0 (0, 0.0423)	0.708 (0, 1.12)	3.98 (0.866, 6.84)	9.85 (6.78, 12.1)	19.6 (8.72, 25.9)
Geometric mean	BLQ	.	.	3.20	9.16	16.9
AUClast/(Dose/BW) ((h*pg/mL)/(ug/mL*kg))						
n	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	BLQ	0.464 (NC)	18.3 (10.6)	30.1 (16.1)	35.9 (8.67)	54.4 (20.3)
CV%	NC	NC	58.1	53.5	24.1	37.2
Median (Min, Max)	BLQ	0 (0, 2.78)	18.3 (0, 32.1)	32.7 (6.39, 48.9)	35.3 (25.9, 51.3)	53.1 (26.0, 84.3)
Geometric mean	BLQ	.	.	24.9	35.1	51.0
Cmax (pg/mL)						
n	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	BLQ	0.170 (NC)	2.02 (1.10)	5.54 (2.71)	16.5 (6.93)	29.1 (9.63)
CV%	NC	NC	54.4	48.9	42.1	33.1
Median (Min, Max)	BLQ	0 (0, 1.02)	2.23 (0, 3.28)	5.96 (1.58, 8.74)	14.7 (10.6, 29.5)	27.4 (14.6, 43.4)
Geometric mean	BLQ	.	.	4.81	15.5	27.7
Cmax/(Dose/BW) ((pg/mL)/(ug/mL*kg))						
n	6	6	6	6	6	6
Mean (SD)	BLQ	11.2 (NC)	51.8 (26.6)	43.3 (20.9)	61.2 (17.1)	89.1 (34.6)
CV%	NC	NC	51.4	48.2	28.0	38.9
Median (Min, Max)	BLQ	0 (0, 67.0)	58.7 (0, 76.3)	49.5 (11.7, 68.5)	58.2 (44.4, 92.9)	87.0 (43.5, 141)
Geometric mean	BLQ	.	.	37.4	59.4	83.3

Confidential

Parameter	ONO-9054 0.3 ug/mL (N=6)	ONO-9054 1.0 ug/mL (N=6)	ONO-9054 3.0 ug/mL (N=6)	ONO-9054 10.0 ug/mL (N=6)	ONO-9054 20.0 ug/mL (N=6)	ONO-9054 30.0 ug/mL (N=6)
Lambda (/h)						
n	0	0	0	4	6	5
Mean (SD)	NC	NC	NC	1.62 (0.588)	1.02 (0.165)	0.922 (0.281)
CV%	NC	NC	NC	36.4	16.2	30.5
Median (Min, Max)	NC	NC	NC	1.70 (0.907, 2.16)	1.04 (0.771, 1.26)	0.943 (0.513, 1.27)
Geometric mean	NC	NC	NC	1.53	1.01	0.883
T1/2 (h)						
n	0	0	0	4	6	5
Mean (SD)	NC	NC	NC	0.48 (0.20)	0.69 (0.12)	0.83 (0.31)
CV%	NC	NC	NC	42.4	17.2	37.8
Median (Min, Max)	NC	NC	NC	0.42 (0.32, 0.76)	0.67 (0.55, 0.90)	0.74 (0.54, 1.4)
Geometric mean	NC	NC	NC	0.45	0.69	0.79
Tmax (h)						
n	0	1	5	6	6	6
Mean (SD)	-	-	-	-	-	-
CV%	-	-	-	-	-	-
Median (Min, Max)	NC	0.17 (0.17, 0.17)	0.17 (0.17, 0.33)	0.25 (0.17, 0.33)	0.17 (0.17, 0.17)	0.17 (0.083, 0.33)
Geometric mean	-	-	-	-	-	-

Cross Reference: 添付資料 5.3.3.1-3 Listing 16.2.5.3

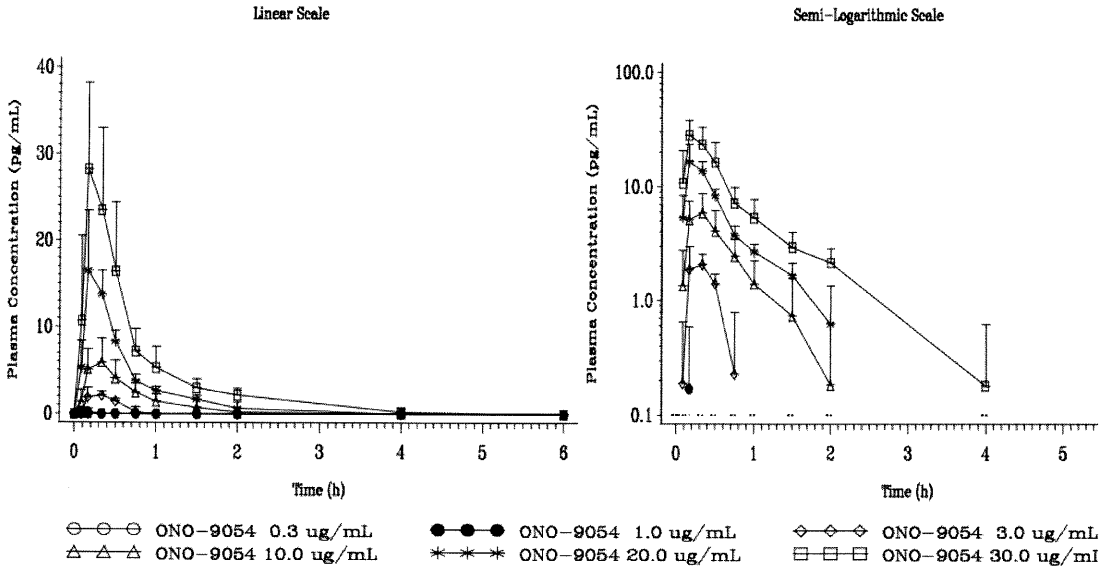


図 2.7.6.2-2. 単回点眼後の血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移

各値は平均値＋標準偏差（6 例）
0.0003%点眼後 20 及び 30 min、0.001%点眼後 20 及び 45 min は 5 例
0.001%点眼後 30 min は 4 例

Confidential

(2) 代謝物解析

試験番号: Y12AE020（参考資料 添付資料 5.3.3.1-6）

ヒトに 0.003% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を点眼したときの尿を用いて、LC-MS/MS により ONO-AG-367 の存在確認を行った。

ONO-AG-367 は尿中に検出され、投与後 24 時間までの尿中排泄率は投与量の 10%未満であると推定された。

2.7.6.2.2.5 薬力学

投与 1 日前 (Day-1) の-23、-21、-19 及び-15 時間の 4 時点で測定された眼圧をベースライン眼圧と定義した。投与 1 日目、2 日目及び 3 日目の眼圧測定は、ベースラインとほぼ同時刻に行われた。健常人ボランティアの平均ベースライン眼圧の範囲は 11.0-15.2 mmHg であった。-23 時間時点の日中の早い時間の眼圧は、0.00003、0.0001、0.0003、0.001、0.002 及び 0.003%投与群では、それぞれ 14.0±3.0、12.5±2.7、13.3±2.1、13.9±0.9、13.3±2.2 及び 12.5±2.5 mmHg であった。眼圧は、STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）の用量の増加とともに低下することが観察された。

眼圧の最大変化は、すべての用量において投与後 9 時間で観察され、0.002%及び 0.003%での平均はそれぞれ-3.5 及び-3.3 mmHg であった。これらのデータは、それぞれ-26.3%及び 28.2%の眼圧変化に相当した。

2.7.6.2.2.6 安全性

(1) 有害事象の要約

単回投与試験の結果、すべての用量（0.00003、0.0001、0.0003、0.001、0.002 及び 0.003%）において STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）が安全であり、忍容性があることが示唆された。死亡、重篤有害事象、高度の有害事象又は中止に至った有害事象は報告されなかった。有害事象の発現頻度を表 2.7.6.2-6 に、有害事象一覧を表 2.7.6.2-7 に示した。

全体として、STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）投与群において、有害事象 8 件 (22.2%) 、眼の副作用 1 件 (2.8%) が報告され、高度の有害事象及び全身性の副作用は報告されなかった。

報告された有害事象で最も頻度が高かったのは、軽度の頭痛であった。3 件の有害事象は治験薬との因果関係ありと考えられた。1 件の有害事象を除き、本試験のすべての有害事象は軽度であった。中程度であると評価されたのは 1 件（インフルエンザ）のみで、これはプラセボを投与された被験者で発現した事象であった。データの遮蔽解除後、3 件の因果関係ありの有害事象のうち 2 件（浮動性めまい及び悪心）はプラセボを投与された被験者で発現した。1 名の被験者は、治験薬 0.003%を点眼した 5 分後に光視症を発現した。この光視症は軽度、一時的なもので、点眼後 10 分までに回復した。

表 2.7.6.2-6. 有害事象の発現頻度

	Placebo (N=12)	ONO-9054 (μg/mL) 0.3 (N=6)	1.0 (N=6)	3.0 (N=6)	10.0 (N=6)	20.0 (N=6)	30.0 (N=6)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with at least 1 AE	3 (25.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)
Total No. AEs	7	1	2	1	2	2	2
Subjects with at least 1 SAE	0	0	0	0	0	0	0
Total No. SAEs	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with at least 1 mild AE	3 (25.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)
Total No. mild AEs	6	1	2	1	2	2	2
Subjects with at least 1 moderate AE	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Total No. moderate AEs	1						
Subjects with at least 1 severe AE	0	0	0	0	0	0	0
Total No. severe AEs	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with at least 1 treatment-related AE	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Total No. treatment-related AEs	2	0	0	0	0	0	1
Subjects with AEs not related to treatment	2 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Total No. AEs not related to treatment	5	1	2	1	2	2	1

AE = adverse event; SAE = serious adverse event
Treatment-related AEs were AEs assessed by the investigator as definitely, probably, or possibly related to study medication.
Cross-reference: 添付資料 5.3.3.1-3 End-of-Text Tables 14.3.5 Subtable 1 and Subtable 2.

Confidential

表 2.7.6.2-7. 有害事象一覧

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=12)	ONO-9054 (μg/mL) 0.3 (N=6)	1.0 (N=6)	3.0 (N=6)	10.0 (N=6)	20.0 (N=6)	30.0 (N=6)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Eye disorders	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Eye irritation	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
Photopsia	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Gastrointestinal disorders	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Nausea	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
Vessel puncture anaesthesia	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
Immune system disorders	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Perennial allergy	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Infection and infestations	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Genital herpes	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Influenzae	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Ligament sprain	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)
Nervous system disorders	1 (8.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	0
Dizziness	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Headache	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
Presyncope	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
Dermatitis acneiform	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
Pruritus	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0

Note: At the event level, all events were summarized. At the subject level, subjects with multiple occurrences of the same event were counted only once for a specific system organ class and preferred term.
Cross-reference: 添付資料 5.3.3.1-3 End-of-Text Tables 14.3.1 Subtable 1 and Subtable 2.

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 他の重要な有害事象

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。

Confidential

(4) 眼科検査

眼の安全性は、点眼の忍容性、眼底検査、Ora Redness Scale 及び細隙灯顕微鏡検査による充血評価、眼底検査、瞳孔検査、視力検査によって評価した。網膜血管の変化は認められず、充血及び視力についても臨床的に重要な所見は認められなかった。

(5) 肺活量

肺機能検査（FEV1、FVC、FEV1/FVC 比）のベースラインからの平均変化は概して小さく、どの治療群においても、どのパラメータにおいてもベースラインからの経時的な増減に一貫した傾向は認められなかった。いずれの投与量においても呼吸機能障害の徴候は認められず、FEV1 が予測値の 60%未満となった被験者はいなかった。明らかな治療に関連した（STN1012600 群 vs. プラセボ群）又は用量関連の傾向は認められなかった。

(6) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）

血液学的検査、臨床化学的検査、及び尿検査におけるベースラインからの平均変化はばらつきがあるが概して小さく、経時的に一定の傾向は認められなかった。明らかな治療に関連した（STN1012600 群 vs. プラセボ群）又は用量関連の傾向は認められなかった。

(7) 12 誘導心電図、テレメトリー心電図

12 誘導心電図について、臨床的に重大な心電図異常は報告されなかった。また、有害事象として報告された心電図所見もなかった。

テレメトリー心電図について、治験薬投与前及び投与後ともに、ほとんどの被験者で正常であった。 いずれの群でも臨床的に重要な結果は認められなかった。 2 例〔プラセボ群と 0.001% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）群、各 1 例〕に投与後 0～24 時間の結果に異常が認められたが、臨床的な異常はなかった。

(8) 血圧・脈拍数

バイタルサインの平均値はばらつきがあり、ベースラインからの変化は概して小さく、経時的な一貫した傾向は認められなかった。明らかな治療に関連した（STN1012600 群 vs. プラセボ群）又は用量関連の傾向は認められなかった。

(9) 身体検査

被験者の大多数について、スクリーニング時の身体所見は正常であり、治験中も変化はなかった。治験中に臨床的に重要な身体所見を有する被験者はいなかった。

(10) 安全性の結論

STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を 0.00003～0.003%の範囲で単回投与した結果、健康成人男女を対象とした安全性及び忍容性は良好であると考えられた。

全体として、STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を投与した被験者とプラセボを投与した被験者における有害事象の発現頻度は同程度であった。すなわち、STN1012600 点眼液（プロトタ

イプ製剤）（全用量）を投与した被験者 36 例中 8 例 (22.2%) で計 10 件の有害事象が報告され、プラセボを投与した被験者 12 例中 3 例 (25.0%) で計 7 件の有害事象が報告された。

STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）投与例において、有害事象は 0.00003%、0.0001%、0.0003%、0.001%、0.002%及び 0.003%の各用量群でそれぞれ 1、2、1、1、1 及び 2 例に認められた。最も多かった有害事象は頭痛であり、STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）（全用量）を投与した 36 例中 3 例 (8.3%)及びプラセボを投与した 12 例中 0 例で報告された。STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）投与例において、0.00003%、0.0001%及び 0.002%投与群で頭痛が各 1 例に認められた。

STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を投与した被験者におけるすべての有害事象は、治験責任医師により軽度であると評価された。0.003% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）投与群に発現した 1 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された「光視症」（逐語訳:右眼の光のフラッシュ)であった。本事象は同日に消失した。

全体として、眼障害は 2 例の被験者で有害事象として報告された。治験薬との関連性があるかもしれないと評価された 0.003% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）投与群における光視症（上記参照）及び治験薬との関連性なしと評価された 0.0003% STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）投与群における眼刺激（逐語訳:右眼灼熱感）であった。両事象はいずれも同日に回復した。

試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、本試験中に中止に至った有害事象も認められなかった。すべての有害事象は試験終了時までに消失した。

眼の安全性は、点眼の忍容性、眼底検査、Ora Redness Scale 及び細隙灯顕微鏡検査による充血評価、眼底検査、瞳孔検査、視力検査によって評価した。全体として、いずれの点眼薬忍容性パラメータにも明らかな用量反応性は認められず、網膜血管の変化は認められず、充血、視力に関して臨床的に問題となる所見は認められなかった。

全体として、有害事象の発生率、眼局所の安全性所見、臨床検査値、肺活量測定値、バイタルサイン測定値、12 誘導心電図所見、又はテレメトリー心電図の結果に、治療に関連した（STN1012600 vs. プラセボ）傾向又は用量依存性の傾向は認められなかった。

試験期間中、呼吸器系及び網膜血管系の後遺症は認められなかった。

2.7.6.2.2.7　　結論

総合的な安全性のデータから、健康成人男女を対象に STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）を 0.003%まで単回点眼投与したときの安全性及び忍容性は良好であると考えられた。

セペタプロストの血漿中濃度は、1 被験者の 1 測定時点を除き、検討した点眼液濃度範囲において、すべて定量下限未満であった。

ONO-AG-367 の血漿中濃度は点眼後 10～15 分に C_{max} に達した後、速やかに消失した。

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%を上回る用量では比例以上に増加した。

統計解析に基づくと、ONO-AG-367 の C_{max} は用量に比例した。

予備検討の結果、STN1012600 点眼液（プロトタイプ製剤）は健常人において眼圧下降作用を有する可能性が示唆された。

Confidential

2.7.6.3 後期第 I 相試験（ONO-9054IOU002）（参考資料）

添付資料 5.3.3.2-1

治験の標題: A double-masked, placebo-controlled, dose-escalation study and double-masked, two-sequence, crossover study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ONO-9054 in patients with ocular hypertension or mild open-angle glaucoma	
治験責任医師: [redacted]	
治験実施施設: [redacted]	
医学責任者: [redacted]	
公表文献: なし	
治験期間: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ: 第 I 相

2.7.6.3.1 治験方法の概略

2.7.6.3.1.1 目的

本用量設定試験の目的は、有効性及び安全性／忍容性プロファイルデータに基づき、STN1012600 点眼液の至適用量を決定することである。

主要目的:

高眼圧症及び／又は軽度の開放隅角緑内障を有する成人男女被験者の眼に STN1012600 点眼液を単回及び反復点眼した場合の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的:

- STN1012600 点眼液の単回及び反復投与による眼圧下降の持続時間及び程度を評価する。
- 1 日 1 回反復点眼時のピーク及びトラフ眼圧の相対的差を評価する。
- 両眼に単回及び反復点眼したときの血漿中セペタプロスト及び ONO-AG-367 の薬物動態プロファイルを検討する。
- 1 日 1 回朝点眼と 1 日 1 回夜点眼との安全性、忍容性、及び眼圧下降作用を比較する。

2.7.6.3.1.2 治験方法

試験デザインを図 2.7.6.3-1 に示した。

本試験は、高眼圧症及び／又は軽度の開放隅角緑内障患者を対象とした、2 部構成、単一施設、無作為化、二重遮蔽、用量漸増試験である。

Part 1: 単回及び反復の漸増コホート

単回漸増投与 (SAD) 期には、入院環境下の被験者に STN1012600 点眼液を 1 日 1 回投与し、その後、MAD (multiple-ascending dose) 期に移行し、STN1012600 点眼液を 1 日 1 回、14 日間投与を行った。STN1012600 点眼液の 3 用量 (3、10、30μg/mL) を朝 1 回点眼し、単回及び反復点眼時の安全性、忍容性、眼圧下降の程度、薬物動態プロファイルを検討した。

Part 2: 2 シーケンス投与法クロスオーバーコホート

STN1012600 点眼液 (30 μg/mL) の QAM vs. QPM 投与量の 14 日間の点眼を比較した。各投与期間の間には、14 日のウォッシュアウト期間を設けた。忍容性及び眼症状に対する日中投与と夜投与の効果を比較できるデザインとした。

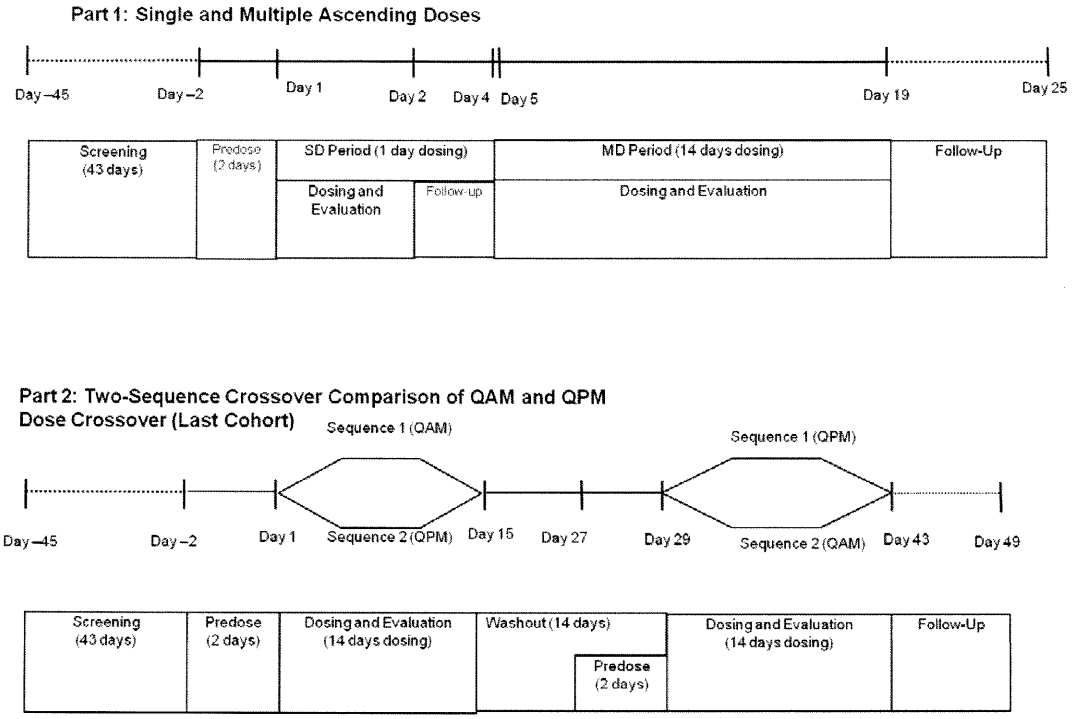


図 2.7.6.3-1. 試験デザイン

2.7.6.3.1.3 被験者数

Part1: 48 例（各コホート 12 例、STN1012600 点眼液：プラセボ＝ 3：1）

Part2: 12 例

【設定根拠】

実施可能性を考慮し設定した。事前の統計的仮定は実施しなかった。

2.7.6.3.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象

高眼圧症及び／又は軽度の開放隅角緑内障患者

Confidential

(2) 主な選択基準

1. 同意取得時に 18 歳以上 80 歳以下の男性もしくは女性
2. Day –2 及び Day –1 において、少なくともいずれか一方の眼圧が午前 8 時の測定時点において 22 mmHg 以上及び午前 10 時の測定時点において 21 mmHg 以上、かつすべての測定時点において両眼眼圧が 35 mmHg 以下
3. Screening visit の両眼の中心角膜厚 (CCT) が 500～600 μm
4. Screening Visit 及び Day –1 の両眼において、ETDRS チャートにおける最高矯正視力 (BCVA) が 20/100 もしくはそれ以上（LogMAR では 0.70 以上）
5. Screening visit において両眼の C/D 比が 0.8 以下

(3) 主な除外基準

1. いずれかの眼に重度の眼外傷の既往歴があるもの
2. 有効性評価眼に過去 3 ヵ月以内の眼内又は眼内レーザー手術歴、又はいずれかの眼のスクリーニング来院前 6 ヵ月以内の屈折矯正手術歴があるもの
3. 眼圧測定、眼底検査等、信頼できる眼の評価が実施できないもの
4. Day -2 の 1 週間前又は本治験中にコンタクトレンズを使用する予定
5. いずれかの眼に水晶体後嚢破損偽水晶体、黄斑浮腫 (ME) 、又は ME の危険因子があるもの
6. いずれかの眼に過去 3 ヵ月以内に眼感染（細菌性、ウイルス性、又は真菌性）の現病歴又は慢性病歴、又はいずれかの眼に進行中又は再発性の眼の炎症（すなわち、中等度から重度の眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、末梢性潰瘍性角膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎）があるもの

2.7.6.3.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

0.0003% (3.0 μg/mL) STN1012600 点眼液（製造番号：X265P）

0.001% (10.0 μg/mL) STN1012600 点眼液（製造番号：X267P）

0.002% (20.0 μg/mL) STN1012600 点眼液（製造番号：X269P）

0.003% (30.0 μg/mL) STN1012600 点眼液（製造番号：X2610P）

プラセボ点眼液（STN1012600 点眼液基剤）（製造番号：X261P）

(2) 用法・用量

1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼

(3) 投与期間

Part 1: スクリーニング期 43 日間、投与前期 2 日間、単回投与及び評価期 2 日、フォローアップ／投与前期 2 日間、反復投与及び評価期 15 日間、フォローアップ期最長 9 日

Part 2: スクリーニング期 43 日間、投与前期 2 日間、投与及び評価期 15 日、ウォッシュアウト／投与前期 14 日間、投与及び評価期 15 日間、フォローアップ期最長 9 日

2.7.6.3.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.3-1～表 2.7.6.3-10 に示した。

表 2.7.6.3-1. 検査・観察スケジュール Part 1: Single Ascending Dose (Screening and Predose)

Study Period		Screening	Predose						
Study Day		-45 to -3	Day-2	Day-1					
Time after administration				<-23h	-23h	-21h	-19h	-15h	-12h
Informed consent		X							
Eligibility criteria		X	X	X					
Washout		(X)	(X)						
Ocular and Medical History		X	X						
Ocular examination	Pachymetry for CCT measurement	X							
	Symptomatology	X		X					
	Slit lamp examination	X	X						
	Indirect ophthalmoscopy		X[a]						
	Visual Acuity (BCVA)[b]	X		X					
	Pupillometry	X		X					
	Fundus imaging[c]		X[c]						
	C/D Ratio	X							
	Intraocular pressure[d]		X[e]		X (8:00)	X (10:00)	X (12:00)	X (16:00)	X (19:00)
	Impression cytology			X					
	Visual Field[f]	X							
	Gonioscopy[g]	X							
Body weight and height		X							
Complete physical examination		X	X						
Brief physical examination				X					
Safety laboratory tests and evaluation		X	X						
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X	X						
12-lead ECG		X	X						
Viral screen (HIV, hepatitis B and / or C virus)		X							
Substance abuse and alcohol screen		X	X						
Pregnancy test (serum β-hCG)		X	X						
Serum FSH test (postmenopausal females)		X							
Prior / Concomitant medication review		X ----------							X
Inpatient period				X ----------					X

a With mydriatic eyedrops and after IOP measurement.
b Best-corrected visual acuity (BCVA) will be obtained using the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) visual acuity chart and standardized room lighting after performance of manifest refraction.
c Use of no flash (infrared) or low flash conditions obtained with mydriatic eye drops after IOP measurements.
d All IOP measurements should be ± 30 minutes of the required time.
e IOP measurements will be performed in both eyes, and eligibility will be determined from the average of two consecutive measurements at 8:00 and 10:00 AM.
f Automated perimetry Humphrey Zeiss 24-2.
g Gonioscopy will be performed if it has not been done in the last 6 months.
Note: CCT=central corneal thickness, BCVA=best corrected visual acuity, C/D ratio=cup-to-disc ratio, IOP=intraocular pressure, BP=blood pressure, HR=heart rate, RR=rate of respiration, BT=basal (body) temperature, ECG=electrocardiogram, HIV=human immunodeficiency virus, β-hCG=beta-human chorionic gonadotropin, FSH=follicle stimulating hormone.

Confidential

表 2.7.6.3-2. 検査・観察スケジュール Part 1: Single Ascending Dose (Day 1 and Day 2)

Study Period		Dosing and evaluation																				
Study Day		Day 1															Day 2				
Time after administration		Pre dose	0	5 min	10 min	20 min	30 min	45 min	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	9 h	12 h	24 h	25 h	27 h	29 h	33 h
Ocular examination	Symptomatology	X					X		X			X		X		X	X		X			
	Slit lamp examination	X							X			X		X		X	X		X			
	Indirect ophthalmoscopy																					X[a]
	Visual Acuity(BCVA)[b]								X										X			
	Pupillometry	X							X			X		X		X	X		X			
	Fundus imaging[c]																					X[c]
	Intraocular pressure[d, e]								X 8:00			X 10:00		X 12:00		X 16:00	X 19:00		X 8:00	X 10:00	X 12:00	X 16:00
Complete physical examination																		X				
Brief physical examination		X																				
Safety laboratory tests and evaluation		X																X				
Blood sample for genotyping		X																				
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X		X		X		X			X		X		X			X				
12-lead ECG		X		X		X					X							X				
Study drug instillation[f]			X 7:00																			
Plasma PK sampling		X		X	X	X	X	X	X	X	X		X		X							
Concomitant medical review		X	----------																			X
Adverse event monitoring			X	----------																		X
Inpatient period		X	----------																			X

a With mydriatic eyedrops and after IOP measurement.
b BCVA will be obtained using ETDRS visual acuity chart and standardized room lighting. Refraction is not required.
c Use of no flash (infrared) or low flash conditions obtained with mydriatic eye drops after IOP measurements.
d IOP measurements will be performed in both eyes and will be determined from the average of two consecutive measurements performed by masked recorder and observer.
e All IOP measurements should be ± 30 minutes of the required time.
f Study drug administration should be ± 30 minutes of the planned time.
Note: BCVA=best corrected visual acuity; BP=blood pressure, HR=heart rate, RR=rate of respiration, BT=basal (body) temperature, ECG=electrocardiogram, PK=Pharmacokinetics.

Confidential

表 2.7.6.3-3. 検査・観察スケジュール Part 1: Multiple-dose Period (Predose Day 4 and Day 1)

Study Period		Follow-up/ predose	Dosing and evaluation																		
Study Day			Day 4						Day 5 (MD Day 1)												
Time after administration		<-23 h	-23 h	-21 h	-19 h	-15 h	-12 h	Pre dose	0	5 min	10 min	20 min	30 min	45 min	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	9 h	12 h
Ocular examination	Symptomatology	X						X					X		X			X		X		X	X
	Slit lamp examination	X						X							X			X		X		X	X
	Visual Acuity(BCVA)[a]	X													X								
	Pupillometry	X						X							X			X		X		X	X
	Intraocular pressure[b, c]		X (8:00)	X (10:00)	X (12:00)	X (16:00)	X (19:00)								X (8:00)			X (10:00)		X (12:00)		X (16:00)	
Complete physical examination		X																					
Brief physical examination								X															
Safety laboratory tests and evaluation		X																					
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X						X		X		X		X			X		X		X		
12-lead ECG		X						X		X		X					X						
Study drug instillation[d]									X (7:00)														
Concomitant medication review		X ---------- X																					
Adverse event monitoring		X ---------- X																					
Inpatient period		X ---------- X																					

a BCVA will be obtained using ETDRS visual acuity chart and standardized room lighting. Refraction is not required.
b IOP measurements will be performed in both eyes and will be determined from the average of two consecutive measurements performed by masked recorder and observer.
c All IOP measurements should be ± 30 minutes of the planned time.
d Study drug administration should be ± 30 minutes of the planned time.
Note: MD= multiple dose; BCVA=best corrected visual acuity; BP=blood pressure, HR=heart rate, RR=rate of respiration, BT=basal (body) temperature, ECG=electrocardiogram, PK=Pharmacokinetics.

Confidential

表 2.7.6.3-4. 検査・観察スケジュール Part 1: Multiple-dose Period (Days 2 through 13)

Study Period		Dosing and evaluation														
Study Day		Day 6 (MD Day 2)						Days 7-10 (MD Days 3-6)	Day 11 (MD Day 7)							Days 12-17 (MD Days 8-13)
Time after administration		Pre dose	0	1 h	3 h	5 h	9 h		Pre dose	0	10 min	1 h	3 h	5 h	9 h	
Ocular examination	Symptomatology	X		X	X	X	X		X			X	X	X	X	
	Slit lamp examination	X		X	X	X	X		X			X	X	X	X	
	Visual Acuity (BCVA) [a]			X								X				
	Pupillometry	X		X	X	X	X		X			X	X	X	X	
	Intraocular pressure [b, c]			X (8:00)	X (10:00)	X (12:00)	X (16:00)					X (8:00)	X (10:00)	X (12:00)	X (16:00)	
Complete physical examination		X							X							
Safety laboratory tests and evaluation		X							X							
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X		X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	
12-lead ECG		X		X					X		X					
Study Drug Instillation [d]			X (7:00)					X[e] (7:00)		X (7:00)						X[e] (7:00)
Plasma PK sampling											X					
Concomitant medication review		X ---------- X														
Adverse event monitoring		X ---------- X														
Inpatient period		X ---------- X														

a BCVA will be obtained using ETDRS visual acuity chart and standardized room lighting. Refraction is not required.
b IOP measurements will be performed in both eyes and will be determined from the average of two consecutive measurements performed by masked recorder and observer.
c All IOP measurements should be ± 30 minutes of the planned time.
d Study drug administration should be ± 30 minutes of the planned time.
e The timing of dose should be as close as possible to the dosing time at the site.
Note: MD=multiple dose; BCVA= best corrected visual acuity, BP=blood pressure, HR=heart rate, RR=rate of respiration, BT= basal (body) temperature, ECG=electrocardiogram.

Confidential

表 2.7.6.3-5. 検査・観察スケジュール Part 1: Multiple-dose Period (Days 14, 15 and Follow- up)

Study Period		Dosing and evaluation																				F/U
Study Day		Day 18 (MD Day 14)															Day 19 (MD Day 15)						25 [a] ± 3 day
Time after administration		Pre dose	0	5 min	10 min	20 min	30 min	45 min	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	9 h	12 h	24 h	25 h	27 h	29 h	33 h	
Ocular examination	Pachymetry for CCT measurement																		X				X
	Symptomatology	X					X		X			X		X		X	X		X				X
	Slit lamp examination	X							X			X		X		X	X		X				X
	Indirect ophthalmoscopy																					X [b]	X [b]
	Visual Acuity(BCVA) [c]								X										X				X
	Pupillometry	X							X			X		X		X	X		X				X
	Fundus imaging [d]																					X	X
	Intraocular pressure [e,f]								X (8:00)			X (10:00)		X (12:00)		X (16:00)	X (19:00)		X (8:00)	X (10:00)	X (12:00)	X (16:00)	X
	Impression cytology																					X	X
	Visual Field [g]																						X
Complete physical examination																		X					X
Brief physical examination		X																					
Safety laboratory tests and evaluation																		X					X
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X		X		X		X			X		X		X			X					X
12-lead ECG		X		X		X					X							X					X
Study Drug Instillation [h]			X (7:00)																				
Pregnancy test (serum β-hCG)																		X					
Plasma PK sampling		X		X	X	X	X	X	X	X	X		X		X								
Concomitant medication review		X----------																				X	X
Adverse event monitoring		X----------																				X	X
Inpatient period		X----------																				X	

a For subjects who terminate early, all Day 19 procedures should be completed and subjects should return for safety follow-up (Day 25 assessments) within 1-2 weeks.
b With mydriatic eyedrops and after the last IOP measurements.
c BCVA will be obtained using ETDRS visual acuity chart and standardized room lighting. Refraction is only required at follow-up.
d Use of no flash (infrared) or low flash conditions obtained with mydriatic eye drops after IOP measurements.
e IOP measurements will be performed in both eyes and will be determined from the average of two consecutive measurements performed by masked recorder and observer.
f All IOP measurements should be ± 30 minutes of the planned time.
g Automated perimetry Humphrey 24-2.
h Study drug administration should be ± 30 minutes of the planned time.
Note: MD=multiple dose; CCT=central corneal thickness, BCVA=best corrected visual acuity, C/D ratio=cup-to-disc ratio, BP=blood pressure, HR=heart rate, RR=rate of respiration, BT=basal (body) temperature, ECG=electrocardiogram, β-hCG=beta-human chorionic gonadotropin, FSH=follicle stimulating hormone, PK=pharmacokinetics.

Confidential

表 2.7.6.3-6. 検査・観察スケジュール Part 2: Two-sequence Crossover (Screening and Predose)

Study Period		Screening	Predose								
Study Day		-45 to -3	Day-2	Day 27	Day-1						
					Day 28						
Time after administration					< -23 h	-23 h	-21 h	-19 h	-15 h	-11 h	-9 h
Informed Consent		X									
Eligibility criteria		X	X		X[a]						
Washout		(X)	(X)								
Ocular and Medical History		X	X								
Ocular examination	Pachymetry for CCT measurement	X									
	Symptomatology	X			X						
	Slit lamp examination	X	X	X							
	Indirect ophthalmoscopy[b]		X[b]	X[b]							
	Visual Acuity (BCVA)[c]	X			X						
	Pupillometry	X			X						
	Fundus imaging[d]		X	X							
	C/D ratio	X									
	Intraocular pressure[e]		X[f]			X (8:00)	X (10:00)	X (12:00)	X (16:00)	X (20:00)	X (22:00)
	Impression cytology				X						
	Visual Field[g]	X									
	Gonioscopy[h]	X									
Body height and weight		X									
Complete physical examination		X	X	X							
Brief physical examination					X						
Safety laboratory tests and evaluation		X	X	X							
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X	X	X							
12-lead ECG		X	X	X							
Viral screen (HIV, hepatitis B and/or C virus)		X									
Substance abuse and alcohol screen		X	X								
Pregnancy test (serum β-hCG)		X	X								
Serum FSH test (postmenopausal females)		X									
Concomitant medication review		X ---------- X									
Inpatient period					X ---------- X						

a Day –1 only.
b With mydriatic eyedrops and after IOP measurements when appropriate
c BCVA will be obtained using ETDRS visual acuity chart and standardized room lighting after performance of manifest refraction.
d Using no flash (infrared) or low flash conditions obtained with mydriatic eye drops after IOP measurements.
e All IOP measurements should be ± 30 minutes of the planned time.
f IOP measurements will be performed in both eyes and eligibility will be determined from the average of two consecutive measurements at 8:00 and 10:00 AM.
g Automated perimetry Humphrey 24-2.
h Gonioscopy will be performed if it has not been done in the last 6 months.
Note: CCT=central corneal thickness, BCVA=best corrected visual acuity, C/D ratio=cup-to-disc ratio, BP=blood pressure, HR=heart rate, RR=rate of respiration, BT=basal (body) temperature, ECG=electrocardiogram, HIV=human immunodeficiency virus; β-hCG=beta-human chorionic gonadotropin, FSH=follicle stimulating hormone.

Confidential

表 2.7.6.3-7. 検査・観察スケジュール Part 2: Two-sequence Crossover (Day 1 and Day 29)

Study Period		Dosing and evaluation														
Study Day		Day 1														
		Day 29														
Time after administration (after evening dose)		Pre dose	0	5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 45 min	1.0 h	1.5 h	2 h	3 h	5 h	9 h	12 h (0)	(5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 45 min)	13 h (1.0h)	13.5 h (1.5h)	14 h (2.0h)	15 h (3.0h)
Ocular examination	Symptomatology	X			X			X			X[a]		X			X
	Slit lamp examination	X			X			X			X[a]		X			X
	Visual Acuity (BCVA)[b]				X								X			
	Pupillometry	X			X			X			X[a]		X			X
	Intraocular pressure[c,d]				X (8:00)			X (10:00)	X (12:00)	X (16:00)			X (20:00)			X (22:00)
Complete physical examination																
Brief physical examination		X														
Safety laboratory tests and evaluation		X														
Blood sample for genotyping		X[e]														
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X			X		X				X[a]		X		X	
12-lead ECG		X			X		X				X[a]		X		X	
Study Drug Instillation[f]			X (7:00)								X[a] (19: 00)					
Plasma PK sampling		X		X	X	X	X	X			X[a]	X	X	X	X	X
Concomitant medical review		X ---------- X														
Adverse Event Monitoring			X ---------- X													
Inpatient period		X ---------- X														

a Before evening dose
b BCVA will be obtained using ETDRS visual acuity chart and standardized room lighting. Refraction is not required.
c IOP measurements will be performed in both eyes and will be determined from the average of two consecutive measurements performed by masked recorder and observer.
d All IOP measurements should be ± 30 minutes of the planned time.
e Only Day 1.
f Study drug administration should be ± 30 minutes of the planned time.
Note: BCVA=best corrected visual acuity, BP=blood pressure, HR=heart rate, RR=rate of respiration, BT=basal (body) temperature, ECG=electrocardiogram, β-hCG=beta-human chorionic gonadotropin, FSH=follicle stimulating hormone, PK=pharmacokinetics.

Confidential

表 2.7.6.3-8. 検査・観察スケジュール Part 2: Two-sequence Crossover (Days 2 - 13 and Days 30 - 41)

Study Period		Dosing and evaluation																		
Study Day		Day 2								Days 3-6	Day 7									Days 8-13
		Day 30								Days 31-34	Day 35									Days 36-41
Time after administration (after evening dose)		0h (12h)	1h, (13h)	3h (15h)	5h (17h)	9h (21h)	12h (0h)	13h (1h)	15h (3h)		Pre dose	0h	1h, (13h)	3h (15h)	5h (17h)	9h (21h)	12h (0h)	13h (1h)	15h (3h)	
Ocular examination	Symptomatology	X [a]	X	X			X [b]	X	X		X		X	X			X [b]	X	X	
	Slit lamp examination	X [a]	X	X			X [b]	X	X		X		X	X			X [b]	X	X	
	Visual Acuity(BCVA) [c]		X					X					X					X		
	Pupillometry	X [a]	X	X			X [b]	X	X		X		X	X			X [b]	X	X	
	Intraocular pressure [d, e]		X 8:00	X 10:00	X 12:00	X 16:00		X 20:00	X 22:00				X 8:00	X 10:00	X 12:00	X 16:00		X 20:00	X 22:00	
Brief physical examination		X [a]									X									
Safety laboratory tests and evaluation		X [a]									X									
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X [a]	X				X [b]	X			X		X				X [b]	X		
12-lead ECG		X [a]	X				X [b]	X			X		X				X [b]	X		
Study Drug Instillation [f]		X 7:00					X 19:00			X 7:00, 19:00 [g]		X 7:00					X 19:00			X 7:00, 19:00 [g]
Concomitant medical review		X ---------- X																		
Adverse Event Monitoring		X ---------- X																		
Inpatient period		X ---------- X																		

a Before morning dose
b Before evening dose
c BCVA will be obtained using ETDRS visual acuity chart and standardized room lighting. Refraction is not required.
d IOP measurements will be performed in both eyes and will be determined from the average of two consecutive measurements performed by masked recorder and observer.
e All IOP measurements should be ± 30 minutes of the planned time.
f Study drug administration should be ± 30 minutes of the planned time.
g The timing of dose should be as close as possible to the dosing time at the site.
Note: BCVA=best corrected visual acuity, BP=blood pressure, HR=heart rate, RR=rate of respiration, BT=basal (body) temperature, ECG=electrocardiogram, β-hCG=beta-human chorionic gonadotropin, FSH=follicle stimulating hormone.

Confidential

表 2.7.6.3-9. 検査・観察スケジュール Part 2: Two-sequence Crossover (Day 14 and Day 42)

Study Period		Dosing and evaluation														
Study Day		Day 14														
		Day 42														
Time after administration (after evening dose)		Pre dose	0	5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 45 min	1.0 h	1.5 h	2 h	3 h	5 h	9 h	12 h (0)	(5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 45 min)	13 h (1 h)	(1.5 h)	14 h (2 h)	15 h (3 h)
Ocular examination	Symptomatology	X			X			X			X[a]		X			X
	Slit lamp examination	X			X			X			X[a]		X			X
	Visual Acuity (BCVA)[b]				X								X			
	Pupillometry	X			X			X			X[a]		X			X
	Intraocular pressure[c, d]				X 8:00			X 10:00	X 12:00	X 16:00			X 20:00			X 22:00
Brief physical examination		X														
Safety laboratory tests and evaluation		X														
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X			X		X				X[a]		X		X	
12-lead ECG		X			X		X				X[a]		X		X	
Study Drug Instillation[e]			X 7:00								X 19:00					
Plasma PK sampling		X		X	X	X	X	X			X[a]	X	X	X	X	X
Concomitant medical review		X ---------- X														
Adverse Event Monitoring		X ---------- X														
Inpatient period		X ---------- X														

a Before the evening dose
b BCVA will be obtained using ETDRS visual acuity chart and standardized room lighting. Refraction is not required.
c IOP measurements will be performed in both eyes and will be determined from the average of two consecutive measurements performed by masked recorder and observer.
d All IOP measurements should be ± 30 minutes of the planned time.
e Study drug administration should be ± 30 minutes of the planned time.
Note: BCVA=best corrected visual acuity, BP=blood pressure, HR=heart rate, RR=rate of respiration, BT=basal (body) temperature, ECG=electrocardiogram, β-hCG=beta-human chorionic gonadotropin, FSH=follicle stimulating hormone, PK=pharmacokinetics.

Confidential

表 2.7.6.3-10. 検査・観察スケジュール Part 2: Two-sequence Crossover (Days 1543 and Follow-up)

Study Period		Dosing and evaluation								Follow-up [a]
Study Day		Day 15								Day 21± 3 day
		Day 43								Day 49± 3 day
Time after administration (after evening dose)		24 h (12 h)	25 h (13 h)	27 h (15 h)	29 h (17 h)	33 h (21 h)	36 h (24 h)	37 h (25 h)	39 h (27 h)	
Ocular examination	Pachymetry for CCT measurement	X								X[b]
	Symptomatorogy	X					X			X
	Slit lamp examination	X					X			X
	Indirect ophthalmoscopy								X[c]	X[b,c]
	Visual Acuity (BCVA)[d]	X					X			X
	Pupillometry	X					X			X
	Fundus imaging[e]								X[c]	X[b,c]
	Intraocular pressure[f, g]		X (8:00)	X (10:00)	X (12:00)	X (16:00)		X (20:00)	X (22:00)	X
	Impression cytology								X	X[b]
	Visual Field[h]									X[b]
Complete physical examination		X								X
Pregnancy β-hCG test[i]		X								
Safety laboratory tests and evaluation		X								X
Vital signs (BP, HR, RR, BT)		X								X
12-lead ECG		X								X
Concomitant medical review		X ---------- X								X
Adverse Event Monitoring		X ---------- X								X
Inpatient period		X ---------- X								

a For subjects who terminate early, all Day 15 or 43 procedures should be completed, and they should return for safety follow-up (Day 21 or Day 49 assessments) within 1-2 weeks.
b For subjects who terminate early, all Day 15 or 43 procedures should be completed, and they should return for safety follow-up (Day 21 or Day 49 assessments) within 1-2 weeks.
c With mydriatic eyedrops and after IOP measurement
d BCVA will be obtained using ETDRS visual acuity chart and standardized room lighting. Refraction is only required on Day 49.
e Use of no flash (infrared) or low flash conditions obtained with mydriatic eye drops after IOP measurements
f IOP measurements will be performed in both eyes and will be determined from the average of two consecutive measurements performed by masked recorder and observer.
g All IOP measurements should be ± 30 minutes of the planned time.
h Automated perimetry Humphrey –Zeiss 24-2
i Only Day 43
Note: BCVA=best corrected visual acuity, BP=blood pressure, HR=heart rate, RR=rate of respiration, BT=basal (body) temperature, ECG=electrocardiogram.

Confidential

2.7.6.3.1.7　　併用薬及び併用療法

(1)　併用禁止薬又は併用禁止療法

いずれの Part についても、Day -2 の 6 ヵ月前からフォローアップまでニコチンの使用は禁止した。表 2.7.6.3-11 の薬剤について、治験依頼者と協議し、治験責任医師の承認を得ない限り、治験期間中禁止とした。

コンタクトレンズの使用を Day -2 の 1 週間前及び治験期間中は禁止した。

表 2.7.6.3-11. 併用禁止薬

Drugs that induce angle closure / or pupil dilation ・Tricyclic antidepressants ・Monoamine oxidase inhibitors ・Antihistamines ・Antiparkinsonian drugs ・Antipsychotic medications ・Antispasmolytic agents ・Sulfa containing medications	**Ocular antibiotics**
Systemic Drugs that increase IOP: ・Inderal (beta blocker)	**Herbals and drugs that affect IOP**: ・Medical marijuana ・Ginko biloba ・Curcumin
Ocular drugs for inflammatory conditions: ・Fluocinolone acetonide intravitreal implants	**Coagulants that contraindicate frequent blood draws for PK assessments**
Ocular drugs for allergy: ・Mometasone furoate ・Loteprednol etabonate ・Cetirizine	**IOP-lowering drugs**: ・Prostaglandin analogues ・Beta- adrenergic agonists ・Adrenergic agonists ・Cholinergic agonists ・Carbonic anhydrase inhibitors
Inhaled steroid drugs for allergy: ・Fluticasone propionate	**Ocular wetting agents** ・Artificial tears
Note: IOP=intraocular pressure; PK=pharmacokinetics	

2.7.6.3.1.8　　評価項目

(1)　安全性評価

有害事象及びその他の事前に定義された安全変数（血圧・脈拍数、心電図、臨床検査及び有害事象の発現数、頻度、程度）

(2)　薬物動態

- Day 1 及び Day 18 における用量漸増コホート (Part 1) の血漿中薬物動態パラメータ
- Day 1 及び Day 14 における 2 シーケンスクロスオーバーコホートの血漿中薬物動態パラメータ

(3) 薬力学

眼圧下降の持続時間及び程度は、Day 1 及び Day 14 の平均眼圧及び標準偏差、反復投与における最高値と最低値の相対的な眼圧差により評価した。

2.7.6.3.1.9 統計手法

(1) 解析対象集団

1) 安全性解析対象集団

本試験に登録され、少なくとも 1 回治験薬が投与された全被験者を対象とした。

安全性解析対象集団は、人口統計学的特性、ベースライン時の特性及びすべての安全性解析に用いた。

2) 薬力学解析対象集団

安全性解析対象集団と同様の対象とした。

3) 薬物動態解析対象集団

STN1012600 点眼液を投与され、投与後に少なくとも 1 回採血したすべての登録被験者を対象とした。

(2) 安全性の解析

i) 有害事象

有害事象は、治療群ごと、SOC ごとに要約した。有害事象を示した被験者の数と割合を治療群別に集計した。有害事象、重篤な有害事象及び投与に関連する有害事象は、各投与群の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT)ごとに別々に要約した。また、各投与群の重症度別に有害事象を要約した。要約表では、治験薬との関連性は、治験責任医師が事象を「definite」、「probable」、「possible」と判断した場合、因果関係ありと判定した。

有害事象は全被験者の被験者一覧表として示した。

ii) 臨床検査

血液学的検査、化学的検査及び尿検査における観察値及びベースライン 1 及びベースライン 2 からの変化を、試験日ごとに投与群別に要約した。検査結果がカテゴリー形式で報告された場合は、各試験日における各カテゴリーの被験者数及び割合ごとに結果を要約した。また、シフトベースライン表も示した。

臨床検査の結果はすべて被験者一覧表に記載した。

iii) 12 誘導心電図

各心電図パラメータ（心室拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 波長、QT/QTc 間隔）における観察値及びベースライン 1 及びベースライン 2 からの変化について、被験者一覧表及び表による要約統計量を示した。QTcB と QTcF についても示した。要約表では、すべての心電図パラメータを治療群別

及び試験日／時間別に示した。Two-sequence Crossover の解析では、各投与期間のそれぞれのベースラインからの変化量を用いた。

QT/QTc 間隔の最大変化量、すなわちベースライン以降に観察された QT/QTc 間隔の最大値及びベースラインからの最大変化量について、要約統計量を示した。最大絶対 QT 及び QTc 間隔が≦450ms、>450～≦480ms、>480～≦500ms、及び>500ms であった被験者の割合を示した。QT 及び QTc 間隔のベースラインからの最大変化量が≦30ms、>30～≦60ms、>60ms であった被験者の割合を示した。

iv) バイタルサイン

バイタルサイン測定値（BT、HR、RR、及び BP）の実測値及びベースライン 1 及び 2 からの変化量を投与群別及び試験日時別に集計した。

バイタルサイン測定値はすべて、被験者データ一覧表に示した。

v) 身体検査

完全な身体検査と簡易身体検査における正常及び異常所見を有する被験者の数と割合を、投与群と試験日別に要約した。

vi) 眼科検査

眼科検査結果はすべて、個々の被験者ごとのデータ一覧表に示した。

スクリーニング来院時にのみ、隅角鏡検査と乳頭陥凹対乳頭垂直比 (C/D) を評価し、前者については発生度数と割合で、後者については眼数に基づく記述統計として示した。

視力 (LogMAR) は、眼数に基づく発生度数及び割合を要約した。細隙灯顕微鏡検査の結果も例数に基づいて集計し、各被験者について両眼の最悪値が報告された。

中心角膜厚は、>600、>580;≦600、>560;≦580;>540;≦560、>520;≦540;≧500;≧520;<500 ミクロンの尺度で眼数に基づく発生度数及び割合として集計された:

例数に基づく房水セル及び房水フレアの解析は、両眼のうちスコアが高い眼を解析対象とした。一般評価〔正常／臨床的に重要でない異常 (NCS) ／臨床的に重要な異常 (CS) 〕及びグレード評価（房水セル:0、trace、1+、2+、3+、4+、フレア: 0、1+、2+、3+、4+）の両方を要約した。SAD / MAD パートの最大フレア及びセルグレードは、Day 1、Day 18、Day 1 の投与後から Day 4 まで、Day 5 の投与後から Day 19 まで、Day 1 の投与後からフォローアップまでの期間で提示された。Two-sequence Crossover では、最大グレードの期間は Day 1 から Day 15、Day 29 から Day 43 であった。

充血スコア (ciliary injection, episcleral injection, and conjunctival injection) 及び眼に対する忍容性 (photophobia, itching, tearing, dryness, and discharge) は、房水セルやフレアと同様に解析した。さらに、ベースライン 1 及びベースライン 2 からの 2 眼の平均スコアの変化を記述統計量を用いて要約し、すべての時点における両眼のスコアの悪化を表した図を作成した。

眼の充血は眼の忍容性と同様に要約した。さらに、SAD / MAD のベースライン 1 及び 2 から 18 日目までのステップ変更、並びに 1 日目／29 日目（各シーケンスの初回投与日）から 15 日目／43 日目（各シーケンスの最終投与日）までの 2 シーケンスクロスオーバーのステップ変更を、≦0、0.5、1、1.5、2.0、2.5、3.0 として定義したステップとともに示した。

ETDRS チャートで測定した視力は、読まれた文字数のベースライン（投与前-1 日目）からの変化量として要約した。視力分析は例数に基づいて行った。

一般評価（正常／異常 NCS／異常 CS）における瞳孔測定について、カテゴリー分析を行った。ベースライン（SAD / MAD 期では投与前 1 日目、2 シーケンスクロスオーバーでは投与 1 日目又は 29 日目）からの瞳孔サイズの平均変化量を記述統計量を用いてまとめた。投与期間中の各時点について、記述統計量を用いて要約した。瞳孔サイズのベースラインからの最大変化は、> 0.9mm、+0.6～0.9mm、+0.3～0.6mm、+0.1～0.3mm、変化なし、-0.1～-0.3mm、-0.3～-0.6mm、-0.6～-0.9mm、<-0.9mm と定義されたカテゴリーを用いて示した。

網膜血管系を評価するための眼底画像の解析と、網膜出血のエビデンスについて末梢部と中心部の眼底を評価するための倒像検眼鏡検査は、例数に基づいて行った。眼底造影には最悪の評価（正常、異常 NCS、異常 CS）を用いた。現在の有無の評価は、倒像検眼鏡検査で実施した評価に用いた。両眼の各々を発生度数及び割合別に集計した。視神経乳頭を網膜血管系と同様に解析した。

細胞診データは、Grade 0 = Normal, Grade 1 = Slightly Normal, Grade 2 = Abnormal; and Grade 3 = Significantly Abnormal に分類した。

（3） 薬物動態の解析

血漿中濃度データは記述統計量（例数、算術平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）を用いて集計した。採血時点の血漿中濃度がすべて定量下限未満であった場合は、すべての記述統計量を BLQ として報告した。

薬物動態パラメータについて、T_{max} を除き、記述統計量として、例数、平均値、標準偏差、CV、中央値、最小値、最大値及び幾何平均値を設定した。T_{max} については、記述統計量として、例数、中央値、最小値及び最大値を設定した。

（4） 薬力学の解析

各時点について、2 又は 3 回の眼圧測定を行い（3 回目の測定は、最初の 2 回の測定値の差が 2 mmHg より大きい場合にのみ実施）、2 回の測定値の平均又は 3 回の測定値の中央値を解析に用いた。すべての眼圧分析には、解析対象眼を用いた。

解析対象眼の選定は、以下の基準に基づいて行った。

- 眼圧が午前 8:00 に 22 mmHg 以上、午前 10:00 に 21 mmHg 以上であるが、Day -2 及び Day -1 のすべての測定時点で 35mmHg 以下。
- 両眼が適格な場合、Day-1 の午前 8 時 00 分に最も高い眼圧を有する眼を選択した。
- 両眼を適格とし、Day-1 の午前 8:00 に眼圧が同一の場合、右眼を解析対象眼とした。

· SAD / MAD コホートについて、解析対象眼の眼圧、ベースライン 1 (Day -1) 及びベースライン 2 (Day 4) からの変更量及び変化率を、投与群別及び試験日／時間別の記述統計量を用いて示した。Multiple Dose Period の眼圧測定値を、同様のルールを用いて最初のベースライン (Day -1) と比較した。パート 2 については、Two-sequence Crossover、変化量及び変化率を、各投与期間のベースラインと比較して報告した。

2.7.6.3.2 結果の要約

2.7.6.3.2.1 症例の内訳

Part 1 と Part 2 を通じ、合計 132 例がスクリーニングされた。このうち 72 例がスクリーニング脱落し、60 例が組入れられた。59 例全例が治験を完了した。

症例の内訳を図 2.7.6.3-2 及び図 2.7.6.3-3 に示した。

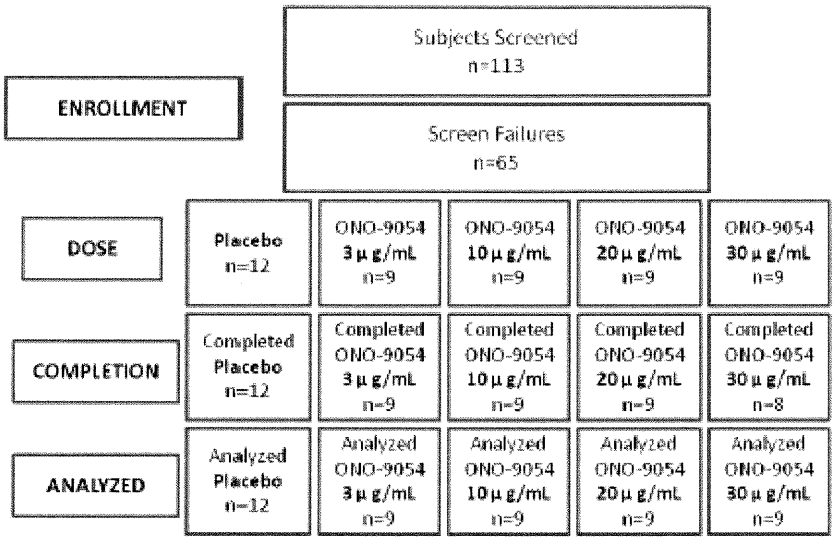


図 2.7.6.3-2. 症例の内訳 (Part 1)

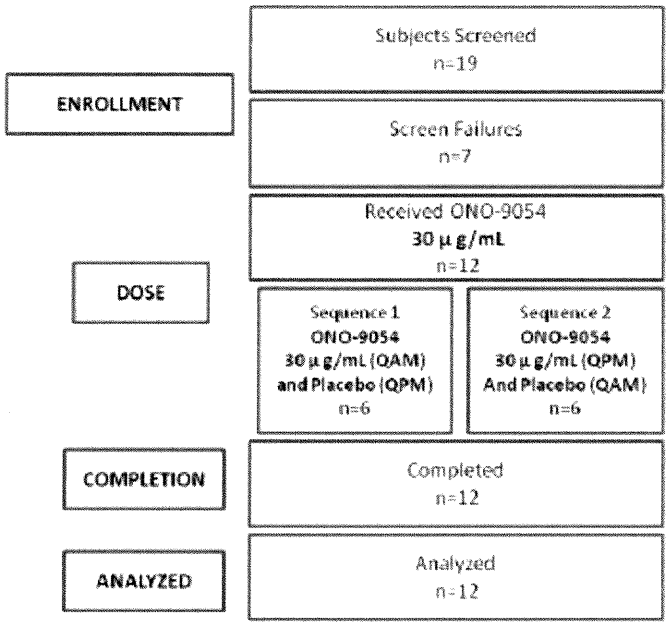


図 2.7.6.3-3. 症例の内訳 (Part 2)

2.7.6.3.2.2 解析対象集団

安全性解析対象集団と薬力学的解析対象集団は、除外された症例はなかった。

薬物動態解析対象集団は、STN1012600 点眼液を投与され、投与後の検体が 1 回以上認められた被験者とした。薬物動態分析には、パラメータを正確に算出するために十分な薬物動態サンプルが定量レベルを超えている範囲で被験者を組み入れた。被験者番号 4004 については、治験責任医師が本治験の用量漸増期間中に治験薬の投与を中止していたため、治験 11 日目及び 18 日目の薬物動態分析データは得られなかった。被験者番号 1010、3009 及び 4002 の 1 日目、並びに被験者番号 3004 の 18 日目における観察された最高濃度到達時間 (T_{max}) は、採血時間が逸脱したため除外した。被験者 9003 は、14 日目の午前中の投与における観察された最高濃度到達時間 (T_{max}) は、T_{max} に対する血液の時間が逸脱したため、除外した。この被験者について観察された最高濃度及び AUC は不正確であると考えられ、それぞれのパラメータの最小及び最大範囲外であったため除外された。

2.7.6.3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景）を、表 2.7.6.3-12 及び表 2.7.6.3-13 に示した。

表 2.7.6.3-12. 被験者背景 (Part 1)

Parameter	Placebo (n=12)	ONO-9054 3 µg/mL (n=9)	ONO-9054 10 µg/mL (n=9)	ONO-9054 20 µg/mL (n=9)	ONO-9054 30 µg/mL (n=9)
Age, Gender, Race, and Ethnicity					
Age (in years)					
Mean (SD)	65.7 (± 8.2)	67.8 (± 8.2)	51.3 (± 13.5)	65.7 (± 6.6)	64.1 (± 6.8)
Median	65	69	52	65	63
Min, Max	55,79	55,80	30,72	58,77	50,74
Age (Category 1) n (%)					
18-49	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (44.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
50-59	4 (33.3)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)
60-69	3 (25.0)	5 (55.6)	2 (22.2)	5 (55.6)	6 (66.7)
>69	5 (41.7)	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (22.2)
Age (Category 2) n (%)					
18-64	6 (50.0)	3 (33.3)	7 (77.8)	4 (44.4)	5 (55.6)
>=65	6 (50.0)	6 (66.7)	2 (22.2)	5 (55.6)	4 (44.4)
Gender n (%)					
Male	3 (25)	2(22.2)	4 (44.4)	3 (33.3)	3 (33.3)
Female	9 (75)	7 (77.8)	5 (55.6)	6 (66.7)	6 (66.7)
Race n (%)					
Asian	1 (8.3)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)
White	10 (83.3)	7 (77.8)	7 (77.8)	7 (77.8)	7 (77.8)
Black	1 (8.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity n (%)					
Not Hispanic	8 (66.7)	9 (100)	7 (77.8)	8 (88.9)	7 (77.8)
Hispanic	4 (33.3)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)
Height, Weight and BMI Measurements at Screening					
Height Centimeters (cm)					
Mean (SD)	164.10 (± 9.82)	169.22 (± 12.84)	165.26 (± 9.10)	165.50 (± 11.69)	167.31(± 13.42)
Median	161.10	169.00	167.50	168.00	161.50
Min, Max	152.0, 181.0	146.0, 188.0	150.0, 179.5	146.0, 178.5	151.7, 190.0
Weight Kilograms (kg)					
Mean (SD)	72.33 (± 17.51)	73.78 (± 23.45)	84.44 (± 35.09)	82.22 (± 17.80)	77.23(± 20.59)
Median	73.50	66.50	79.00	81.50	77.50
Min, Max	44.5, 102.0	50.5, 115.0	54.1, 171.3	52.5, 103.5	54.0, 118.0
BMI kg /meter^2(kg/m^2)					
Mean (SD)	26.68 (± 5.30)	25.73 (± 7.44)	30.33 (± 9.51)	29.70 (± 3.55)	27.16 (± 3.62)
Median	26.50	20.40	27.40	31.30	27.30
Min, Max	19.3, 37.9	19.2, 37.1	19.3, 53.2	21.3, 32.5	21.4, 32.7

Confidential

Parameter	Placebo (n=12)	ONO-9054 3 µg/mL (n=9)	ONO-9054 10 µg/mL (n=9)	ONO-9054 20 µg/mL (n=9)	ONO-9054 30 µg/mL (n=9)
Tobacco, Alcohol, and Drug Use					
Smoking Status n(%) Denies Use	12 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)
Alcohol Use n (%)					
Denies Use	3 (25.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	4 (44.4)	4 (44.4)
Uses few times or less/ month	4 (33.3)	4 (44.4)	4 (44.4)	2 (22.2)	3 (33.3)
Uses 3 to 4 times per week	1 (8.3)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)
Uses almost every day	4 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (11.1)
Drug Use n(%) Denies Use	12 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)
Diagnoses					
Ocular Conditions n (%)					
Ocular HTN	5 (41.7)	6 (66.7)	7 (77.8)	7 (77.8)	5 (55.6)
OAG	7 (58.3)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (44.4)
OAG/Ocular HTN	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: N=number; SD=standard deviation; Min=minimum; Max=maximum; BMI=body mass index; HTN=hypertension; OAG=open angle glaucoma.
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.2-1 End-of-Text Table 14.1.2.a.

表 2.7.6.3-13. 被験者背景 (Part 2)

Parameter	Sequence 1 (QAM/QPM) (n=6)	Sequence 2 (QPM/QAM) (n=6)	ALL (n=12)
Age, Gender, Race and Ethnicity			
Age (in years) Mean (SD) Median Min, Max	 71.5 (± 9.0) 76 59,79	 65.0 (± 8.0) 68 50,71	 68.3 (± 8.8) 69.5 50,79
Age (Category 1) n (%) 50-59 60-69 >69	 1 (16.7) 1 (16.7) 4 (66.7)	 1 (16.7) 3 (50.0) 2 (33.3)	 2 (16.7) 4 (33.3) 6 (50.0)
Age (Category 2) n (%) 18-64 >=65	 2 (33.3) 4 (66.7)	 2 (33.3) 4 (66.7)	 4 (33.3) 8 (66.7)
Gender n (%) Male Female	 4 (66.7) 2 (33.3)	 4(66.7) 2 (33.3)	 8 (66.7) 4 (33.3)
Race n (%) Asian White	 2 (33.3) 4 (66.7)	 0 (0.0) 6 (100.0)	 2 (16.7) 10 (83.3)

Confidential

Parameter	Sequence 1 (QAM/QPM) (n=6)	Sequence 2 (QPM/QAM) (n=6)	ALL (n=12)
Ethnicity n (%) Not Hispanic	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Height, Weight, and BMI Measurements at Screening			
Height Centimeters (cm) Mean (SD) Median Min, Max	165.67 (± 6.65) 167.00 155.0, 173.0	174.67 (± 1.03) 175.00 173.0, 176.0	170.17 (± 6.53) 173.00 155.0, 176.0
Weight Kilograms (kg) Mean (SD) Median Min, Max	73.72 (± 7.45) 71.40 66.0, 83.0	78.75 (± 12.80) 79.75 63.0, 93.0	76.23 (± 10.33) 76.40 63.0, 93.0
BMI kg/meter^2(kg/m^2) Mean (SD) Median Min, Max	26.87 (± 2.65) 26.60 23.5, 30.7	25.83 (± 4.29) 26.20 20.6, 31.1	26.35 (± 3.44) 26.20 20.6, 31.1
Tobacco, Alcohol and Drug Use			
Smoking Status n(%) Denies Use	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Alcohol Use n(%) Denies Use Uses few times/ month Uses 3 to 4 times per week Uses almost every day	2 (33.3) 1 (16.7) 2 (33.3) 1 (16.7)	1 (16.7) 2 (33.3) 1 (16.7) 2 (33.3)	3 (25.0) 3 (25.0) 3 (25.0) 3 (25.0)
Drug Use n(%) Denies Use	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
Ocular Diagnoses			
Ocular Conditions (n %) Ocular HTN OAG	1 (16.7) 5 (83.3)	5 (83.3) 1 (16.7)	6 (50.0) 6 (50.0)

Cross Reference: 添付資料 5.3.3.2-1 End-of-Text Table 14.1.2.b.

2.7.6.3.2.4 薬物動態

STN1012600 点眼液の投与を受けたすべての被験者において、セペタプロストの血漿中濃度は定量下限未満 (<5.00 pg/mL)であったため、セペタプロストの薬物動態パラメータは算出しなかった。

(1) Part 1：単回及び反復用量漸増

血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-14 及び表 2.7.6.3-15 に、濃度推移を図 2.7.6.3-4 及び図 2.7.6.3-5 に示す。

血液採取は、STN1012600 点眼液投与前と両眼への STN1012600 点眼液 (0.0003～0.003%) の単回及び反復投与後 5 分、10 分、20 分、30 分、45 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、4 時間及び 6 時間に実施した。血漿中 ONO-AG-367 濃度は、すべての用量において、投与後 10 分に C_{max} に達したその後 0.41～0.67 時間の $T_{1/2}$ で減少した。血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC_{last} は、0.0003～0.003%の用

量にほぼ比例して増加した。すべての用量において、14 日間の反復投与による ONO-AG-367 の蓄積は認められなかった。高眼圧症及び軽度の開放隅角緑内障患者における ONO-AG-367 の薬物動態プロファイルは、ONO-9054IOU001 試験で得られた健常人における薬物動態プロファイルと類似していた。

表 2.7.6.3-14. Part 1：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 (Day 1)

Parameter	ONO-9054 3 μg/mL (N=9)	ONO-9054 10 μg/mL (N=9)	ONO-9054 20 μg/mL (N=9)	ONO-9054 30 μg/mL (N=9)
AUCinf (h•pg/mL)[a]	3.50 (NC)	5.38 (± 1.93)	12.1 (± 3.62)	21.5 (± 7.94)
AUClast (h•pg/mL)	1.97 (± 1.00)	4.22 (± 1.97)	11.0 (± 3.65)	19.6 (± 7.63)
Cmax (pg/mL)	3.42 (± 1.42)	8.50 (± 4.47)	14.9 (± 4.58)	28.1 (± 12.9)
Tmax (h)[b]	0.17 (0.083, 0.50)	0.17 (0.083, 0.33)	0.17 (0.17, 0.33)	0.17 (0.083, 0.33)
T1/2 (h) [a]	0.41 (± 0.18)	0.46 (± 0.13)	0.52 (± 0.15)	0.67 (± 0.19)

[a] n = 1 and 5 for 3 μg/mL and 10 μg/mL, respectively. A terminal phase regression line could not be fitted through all the profiles.
[b] Median (minimum, maximum) was reported for Tmax.
Note: Data on Days 11 and 18 for Subject 4004 were excluded from PK analysis since the subject did not receive dosing during dose ascending cohorts of the study. Tmax calculations for Subjects 1010, 3009 and 4002 on Day 1 and 3004 on Day 18 were excluded as the collection times were outside the deviation limits.
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.2-1 Table 14.2.1.2.2

表 2.7.6.3-15. Part 1：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 (Day 18; 反復投与の 14 日目)

Parameter	ONO-9054 3 μg/mL (N=9)	ONO-9054 10 μg/mL (N=9)	ONO-9054 20 μg/mL (N=9)	ONO-9054 30 μg/mL (N=9)
AUClast (h•pg/mL)	2.09 (± 1.24)	4.04 (± 2.29)	9.01 (± 4.43)	15.4 (± 8.92)
Cmax (pg/mL)	3.98 (± 2.07)	8.65 (± 6.01)	15.2 (± 7.99)	24.5 (± 14.0)
Tmax (h)[a]	0.17 (0.083, 0.50)	0.17 (0.17, 0.33)	0.17 (0.083, 0.33)	0.17 (0.083, 0.17)
T1/2 (h) [b]	0.49 (± 0.19)	0.44 (± 0.15)	0.46 (± 0.093)	0.57 (± 0.096)
RCmax	1.19 (± 0.422)	1.10 (± 0.766)	1.01 (± 0.464)	0.919 (± 0.445)
RAUClast	1.22 (± 0.736)	1.09 (± 0.720)	0.847 (± 0.469)	0.817 (± 0.290)

[a] Median (minimum, maximum) reported for Tmax.
[b] n = 4, 8, 9, and 8 for 3 μg/mL, 10 μg/mL, 20 μg/mL and 30 μg/mL, respectively. A terminal phase regression line could not be fitted through all the profiles.
Note: Data on Days 11 and 18 for Subject 4004 were excluded from PK analysis since the subject did not receive dosing during dose ascending cohorts of the study. Tmax calculations for Subjects 1010, 3009 and 4002 on Day 1 and 3004 on Day 18 were excluded as the collection times were outside the deviation limits.
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.2-1 End-of-Text Table 14.2.1.2.2

Confidential

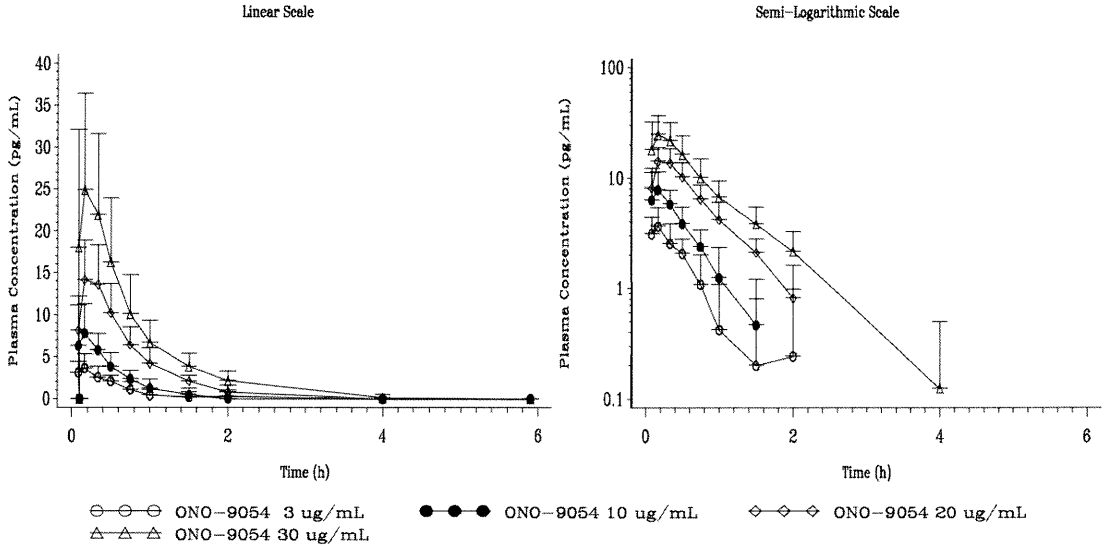


図 2.7.6.3-4. Part 1：単回及び反復点眼後の血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移 (Day1)

各値は平均値＋標準偏差（9 例）
3 μg/mL 点眼後 10 min は 6 例
3 μg/mL 点眼後 5 min は 7 例、10 μg/mL 点眼後 5 及び 30 min、20 及び 30 μg/mL 点眼後 10 min は 8 例
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.2-1 End-of-Text Figure 14.2.1.1.2

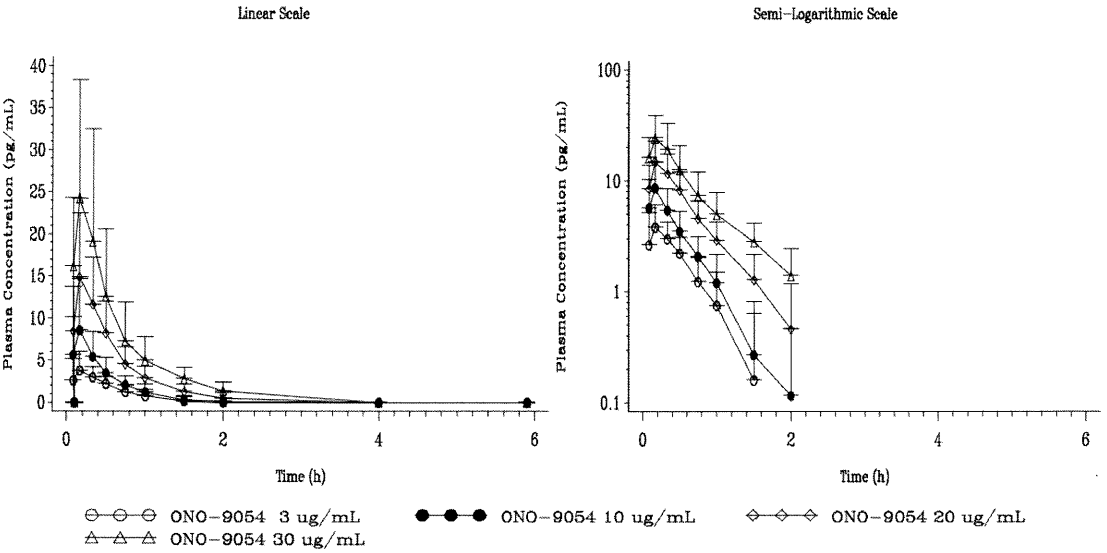


図 2.7.6.3-5. Part 1：単回及び反復点眼後の血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移（Day18; 反復投与の 14 日目）

Note: Subject 4004 Day 18 data was excluded from mean figures because the subject did not receive the dose.
各値は平均値＋標準偏差（9 例）
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）
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.2-1 End-of-Text Figure 14.2.1.1.2

(2) Part 2：2 シーケンスクロスオーバー

Day 1（単回投与）及び Day 14（反復投与）の朝点眼及び夜点眼における平均血漿中 ONO-AG-367 濃度の濃度推移を図 2.7.6.3-6 に示した。また、血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-16 及び表 2.7.6.3-17 に示す。

血漿中 ONO-AG-367 濃度は、点眼後 5～20 分で C_{max} に達した後、3 時間までに速やかに減少した。12 人の被験者から得られた Day 1 及び Day 14 における朝点眼後の薬物動態パラメータを、それぞれ夜点眼後の薬物動態パラメータと比較した結果、両者に差は認められなかった。

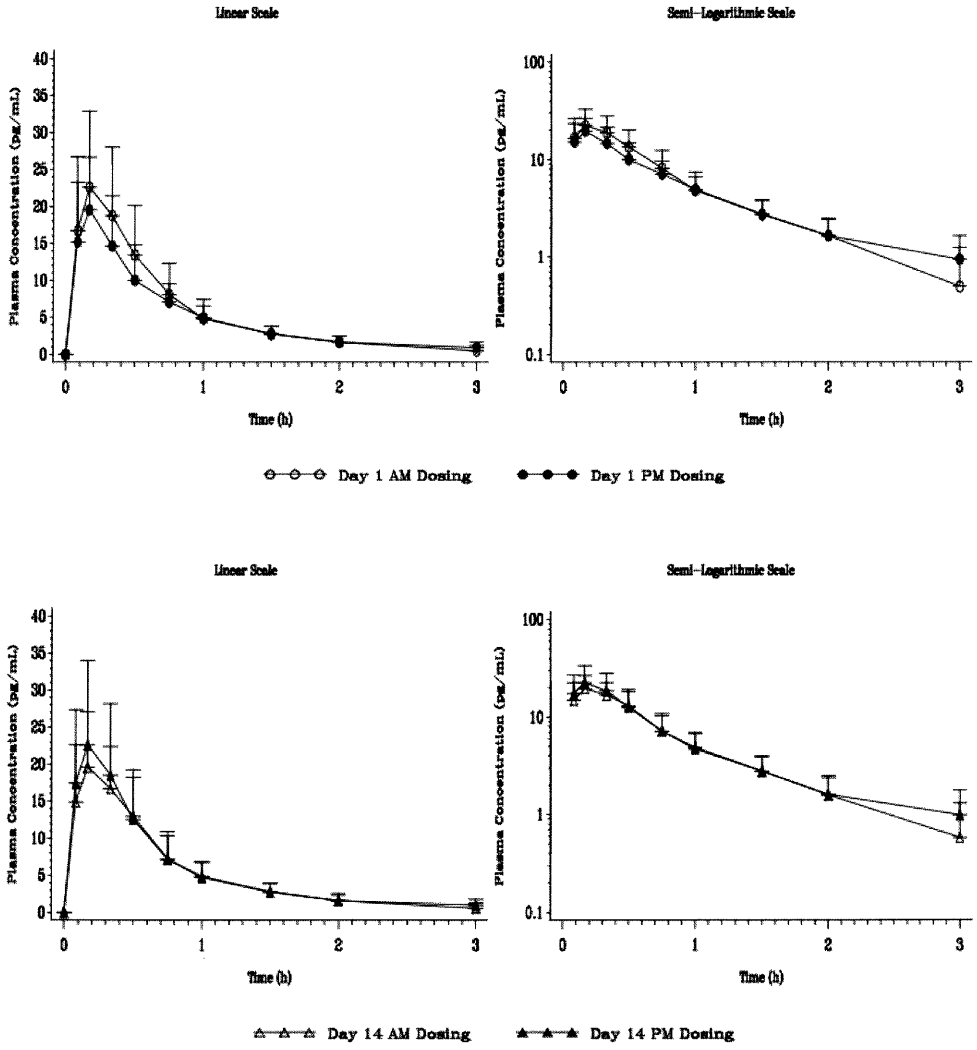


図 2.7.6.3-6. Part 2：単回及び反復点眼後の血漿中 ONO-AG-367 の濃度推移（Day 1 及び 14）

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
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.2-1 End-of-Text Figure 14.2.1.1.4.

Confidential

表 2.7.6.3-16. Part 2：Day1 の朝点眼及び夜点眼後の血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

Parameter	AM Dosing (N=12)	PM Dosing (N=12)
AUC_{inf} (h•pg/mL)	18.2 (± 8.44)	17.2 (± 5.49)
AUC_{last} (h•pg/mL)	16.4 (± 7.87)	15.1 (± 5.06)
C_{max} (pg/mL)	23.4 (± 10.7)	20.4 (± 6.86)
T_{max} (h) [a]	0.17 (0.083, 0.33)	0.17 (0.083, 0.33)
$T_{1/2}$ (h)	0.84 (± 0.36)	0.96 (± 0.35)

a Median (minimum, maximum) reported for Tmax.
Note: For Subject 9003, PK Parameters AUCs, Cmax and Tmax data for Day 14 AM dosing were excluded since the collection time at Tmax was outside the deviation limits.
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.2-1 End-of-Text Table 14.2.1.2.4

表 2.7.6.3-17. Part 2：Day14 の朝点眼及び夜点眼後の血漿中 ONO-AG-367 の薬物動態パラメータ

Parameter	AM Dosing (N=11)	PM Dosing (N=12)
AUC_{last} (h•pg/mL)	15.3 (± 6.39)	16.4 (± 7.82)
C_{max} (pg/mL)	20.6 (± 7.23)	23.4 (± 11.1)
T_{max} (h) [a]	0.17 (0.083, 0.33)	0.17 (0.083, 0.33)
$T_{1/2}$ (h) [b]	0.80 (± 0.29)	1.00 (± 0.34)

[a] Median (minimum, maximum) reported for Tmax.
[b] n = 12 for AM dosing and 10 for PM dosing. A terminal phase regression line could not be fitted through all the profiles.
Note: For Subject 9003, PK Parameters AUCs, Cmax and Tmax data for Day 14 AM dosing were excluded since the collection time at Tmax was outside the deviation limits.
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.2-1 End-of-Text Table 14.2.1.2.4

2.7.6.3.2.5 薬力学

(1) Part 1：単回及び反復用量漸増

単回投与後、眼圧下降は投与濃度に比例した。Day 2-4 に投与を継続しなくても眼圧下降は持続した。

3 日間 (Day 2-4) 休薬した後、Day 5-18 に初回の 14 日連続投与を行った。Day 18（投与後 14 日）において、STN1012600 群のベースラインから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%) であり、すべての濃度においてプラセボより眼圧が低下していた。さらに、0.001% STN1012600 群及び 0.003% STN1012600 群の結果は類似しており、ベースラインからの変化率が 30%を上回った。

投与を 24 時間及び 7 日間中止した後、それぞれ Day 19 と Day 25 に眼圧を測定した。投与後 25 時間の Day 19 に、眼圧は最低値であり、すべての投与群においてベースラインよりも 25%低かった。

(2) Part 2：2 シーケンスクロスオーバー

シーケンス 1 及び 2 では、両方の PM-AM 投与群において、Days 2 及び 30（投与の 2 日後）に眼圧の最大下降が認められた。両方のシーケンスのデータを統合しても結果は同様であった。統合 AM 群（シーケンス 1 及び 2 の QAM 群の結果を統合）及び統合 PM 群（シーケンス 1 及び 2 の QPM 群の結果を統合）における眼圧変化量はそれぞれ-7.4 mmHg (-30.8%) 及び-9.1 mmHg (-38.0%) であった。

両方のシーケンスから投与 14 日後データを統合すると、午前 8 時のベースラインに対する平均眼圧下降は、統合 AM 群では-6.8 mmHg (-28.6%) 、統合 PM 群では-7.5 mmHg （-31.0 %、PM 投与の 12 時間後）であった。

2.7.6.3.2.6 安全性

（1） 有害事象の要約

i) Part 1: 単回及び反復用量漸増

17 例 23 件に有害事象が発現したが、重篤な有害事象は認められなかった。 有害事象の大部分は軽度であり（21/23 例）、2 件は中程度（2/23 例）であり、高度の有害事象はなかった。 最も頻繁に報告された全身性の有害事象は頭痛（3/23 例）であり、最も頻繁に報告された眼の有害事象は前部ぶどう膜炎（2/23 例）及び硝子体剥離（2/23 例）であった。 4 件の有害事象のうち、おそらく治験薬に関連ありと判断された事象は 1 件のみであった。 眼又は全身性の有害事象について、用量反応傾向は見られなかった。

表 2.7.6.3-18. Part 1：有害事象の発現頻度

Number of Incidences (n)/ Number of Subjects (%)					
	Placebo (N=12)	ONO-9054 3 μg/mL (N=9)	ONO-9054 10 μg/mL (N=9)	ONO-9054 20 μg/mL (N=9)	ONO-9054 30 μg/mL (N=9)
Adverse Events	6/6 (50.0)	0/0 (0.0)	7/4 (44.4)	4/2 (22.2)	6/5 (55.6)
Serious Adverse Events	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Mild Adverse Events	6/6 (50.0)	0/0 (0.0)	6/4 (44.4)	4/2 (22.2)	5/5 (55.6)
Moderate Adverse Events	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (11.1)	0/0 (0.0)	1/1 (11.1)
Severe Adverse Events	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Deaths	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)
Adverse Events Related to Study Medication	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	0/0 (0.0)	1/1 (11.1)
Adverse Events Not Related to Study Medication	6/6 (50.0)	0/0 (0.0)	7/4 (44.4)	4/2 (22.2)	5/5 (55.6)

Cross Reference: 添付資料 5.3.3.2-1 End-of-Text Table 14.3.1.4.a

Confidential

表 2.7.6.3-19. Part 1：有害事象一覧（1%以上）

System Organ Class Preferred Term	Placebo Matching N=12 n (%)	ONO-9054 3 µg/mL N=9 n (%)	ONO-9054 10 µg/mL N=9 n (%)	ONO-9054 20 µg/mL N=9 n (%)	ONO-9054 30 µg/mL N=9 n (%)
Number of AEs / Number of Subjects with ≥1% AEs	6/6 (50.0)	0/0 (0.0)	7/4 (44.4)	4/2 (22.2)	6/5 (55.6)
Eye Disorders	3 (25.0)	0 (0.0)	3 (3.33)	0 (0.0)	1 (11.1)
Abnormal sensation in eye [a]	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctival haemorrhage [a]	1(8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctival oedema [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eyelid oedema [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ocular discomfort [a]	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Uveitis [b]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)
Vitreous detachment [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal Disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Diarrhoea [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Infections and Infestations	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
URTI [a]	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
UTI [a]	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Arthropod bite [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Investigations	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
Corneal staining [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
ECG QT Prolongation [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neck pain [a]	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous System Disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)
Headache [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)
Syncope [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)

[a] Mild in intensity
[b] Moderate in intensity
Note: At the event level, all events are summarized. At the subject level, subjects who experienced multiple occurrences of the same event are counted only once. N=Number; n (%)= number/percentage; AE=adverse event; URTI=upper respiratory tract infection; UTI=urinary tract infection.
Cross References: 添付資料 5.3.3.2-1 End-of-Text Tables 14.3.1.1.a, 14.3.1.2.a, and 14.3.1.4.a

ii) Part 2: 2 シーケンスクロスオーバー

0.003% STN1012600 点眼液は、14 日間の 2 回の投与順序で両眼に単回投与（QAM 又は QPM）され、12 例全例において安全で忍容性も良好であると考えられた。7 例で 13 件の有害事象が報告され、13 件の有害事象はすべて軽度であった。AM 投与群の被験者において、13 件の有害事象のうち 2 件が認められた。有害事象の過半数（13 件中 11 件）は PM 投与群で観察された。AM 投与群の被験者に眼局所の有害事象は認められなかった。PM 投与群で高頻度に発現した有害事象は、ドライアイ（25.0%、3/12 例）及び眼の充血（50%、6/12 例）であった。

表 2.7.6.3-20. Part 2：有害事象一覧

System Organ Class Preferred Term	**Pooled AM (N=12) n(%)**	**Pooled PM (N=12) n(%)**	**All (N=12) n(%)**
Number of AEs / Number of Subjects (% of Subjects with >=1 AEs)	2/2 (16.7)	11/6 (50.0)	13/7 (58.3)
Eye disorders	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (50.0)
Dry eye	0 (0.0)	3 (25.0)	3 (25.0)
Eye pruritus	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
Ocular hyperaemia	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (50.0)
Gastrointestinal disorders	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
Dyspepsia	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)
Dermatitis contact	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
Urticaria	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)

Note: At the event level, all events are summarized. At the subject level, subjects who experienced multiple occurrences of the same event are counted only once. N=Number; n (%) = number/percentage; AE =adverse event. All AEs were considered mild in intensity.
Cross Reference: 添付資料 5.3.3.2-1 End-of-Text Tables 14.3.1.1.c and 14.3.1.1.d.

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象（治験の中止に至った有害事象）が、Part 1 の 0.003%コホートにおいて 1 件（両側前部ぶどう膜炎）認められた。

(4) 臨床検査

Part 1 及び Part 2 において、個々のベースラインからの変動を含め、いずれの被験者においても臨床的に問題となる検査値は認めなかった。

(5) 12 誘導心電図

尿路感染症の治療のためのフルオロキノロンの併用により心電図 QT 間隔延長の有害事象が認められた被験者 4007 (Part 1) を除いて、ECG 又は QTcB / QTcF で臨床的に問題となる結果は認めなかった。

(6) バイタルサイン

Part 1 及び Part 2 において、いずれの被験者においてもバイタルサイン値（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）で臨床的に問題となる検査値は認めなかった。

Confidential

(7) 身体検査

Part 1 及び Part 2 において、いずれの被験者においても身体検査、身長及び体重で臨床的に問題となる検査値は認めなかった。

(8) 眼科検査

i) Part 1: 単回及び反復用量漸増

眼局所の安全性に関する所見から、STN1012600 点眼液の忍容性は、点眼液の忍容性、症候学的検査、一般的眼科検査、細隙灯顕微鏡検査、散瞳倒像検眼鏡検査及び眼底光顕微鏡検査による眼底検査、Ora Calibra™ Redness Scale (OCRS) 及び細隙灯顕微鏡検査で評価される充血の両方、及び視力から良好であることが示された。充血の発現と程度を除き、いずれの点眼薬の忍容性パラメータにも明らかな用量反応性は認められず、網膜血管の変化は認められなかった。中等度の充血は一過性であり、追跡調査期間中持続しなかった。充血のすべてのスコアは 18 日目と 25 日目までにベースラインの範囲に戻った。

OCRS 及び細隙灯顕微鏡検査で評価される充血、視野、視力の変化については、臨床上問題となる所見は認められなかった。

ii) Part 2: 2 シーケンスクロスオーバー

眼局所の安全性に関する所見から、STN1012600 点眼液の忍容性は、点眼液の忍容性、症候学的検査、一般的眼科検査、細隙灯顕微鏡検査、散瞳倒像検眼鏡検査及び眼底光顕微鏡検査による眼底検査、OCRS 及び細隙灯顕微鏡検査で評価される充血、及び視力によって評価して、忍容性が高いことが示された。充血の発現及び程度は、局所 PGA の使用及び試験対象集団の年齢と特徴的に関連する一貫した所見であった。網膜血管の変化は認められなかった。中等度の充血は一過性であり、追跡調査期間中持続しなかった。OCRS 及び細隙灯顕微鏡検査による評価による充血、視力については、臨床上問題となる所見は認められなかった。

(9) 安全性の結論

i) Part 1: 単回及び反復用量漸増

STN1012600 点眼液を 0.0003～0.003%の用量で単回及び反復投与したところ、全コホートの全被験者において安全性及び忍容性は良好であった。

試験のパート 1 では、全体として 5 つの投与コホートすべてで 23 件の有害事象が報告され、うち 17 件は STN1012600 点眼液に無作為に割り付けられたコホートから、6 件はプラセボコホートから報告された。

プラセボ群で眼及び全身に有害事象を発現した被験者の割合は 50% (6/12 例) であり、他のいずれの投与群よりも大きかった。1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合に基づき、実薬群に無作為に割り付けられた被験者で最も高かった有害事象は、0.003%投与コホート (55.6%) であり、次いで 0.001%コホート (44.4%) であった。0.002%、0.0003%及びプラセボコホートの有害事象の割合は、それぞれ 22.2%、0%及び 50%であった。23 件の有害事象のうち、21 件は軽度、2 件は中等度であった。最も高頻度に報告された全身性の有害事象は頭痛 (3/23 件) であり、最も高頻度に報告された眼局所の有害事象は前部ぶどう膜炎 (2/23 件) 及び硝子体剥離 (2/23 件) であった。眼又は全身性の有害事象については、用量反応傾向のエビデンスは認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例のみであった。同症例は 18 日目に治験を中止し、有害事象は後遺症なく回復した。他の被験者に発現したすべての有害事象も後遺症なく消失した。

死亡例、重篤又は高度の有害事象は認められず、治験薬の投与中止及び治験中止に至った有害事象は1例（パート1、0.003%コホート）のみであった。

眼局所の安全性に関する所見から、STN1012600点眼液の忍容性は、点眼液の忍容性、症候学的検査、一般的眼科検査、細隙灯顕微鏡検査、散瞳倒像検眼鏡検査及び眼底光顕微鏡検査による眼底検査、Ora Calibra™ Redness Scale (OCRS) 及び細隙灯顕微鏡検査で評価される充血の両方、及び視力から良好であることが示された。充血の発現と程度を除き、いずれの点眼薬の忍容性パラメータにも明らかな用量反応性は認められず、網膜血管の変化は認められなかった。中等度の充血は一過性であり、追跡調査期間中持続しなかった。充血のすべてのスコアは18日目と25日目までにベースラインの範囲に戻った。OCRS及び細隙灯顕微鏡検査で評価される充血、視野、視力の変化については、臨床上問題となる所見は認められなかった。

有害事象の発生率、眼局所の安全性所見、臨床検査値、肺機能検査値、バイタルサイン測定値、12誘導心電図所見及びQTcの結果について、本薬投与に関連した（STN1012600点眼液 vs. プラセボ）傾向は認められなかった。

ii) Part 2: 2シーケンスクロスオーバー

0.003% STN1012600点眼液は、14日間の2回の投与順序で両眼に単回投与（QAM又はQPM）され、12例全例において安全で忍容性も良好であると考えられた。7例で13件の有害事象が報告され、13件の有害事象はすべて軽度であった。QAM群の被験者において、13件の有害事象のうち2件が認められた。有害事象の過半数（13件中11件）はQPM群で観察された。QAM群の被験者に眼局所の有害事象は認められなかった。QPM群で高頻度に発現した有害事象は、ドライアイ（25.0%、3/12例）及び眼の充血（50%、6/12例）であった。

死亡例、重篤な有害事象、高度又は中等度の有害事象は認められず、中止例もなく、試験のパート2の期間中に用量の減少又は治験薬の投与中止例もなかった。

臨床的に問題となる眼の安全性所見、臨床検査結果、バイタルサイン、12誘導心電図所見、QTc結果は認められなかった。

眼局所の安全性に関する所見から、STN1012600点眼液の忍容性は、点眼液の忍容性、症候学的検査、一般的眼科検査、細隙灯顕微鏡検査、散瞳倒像検眼鏡検査及び眼底光顕微鏡検査による眼底検査、OCRS及び細隙灯顕微鏡検査による評価による充血、及び視力によって評価して、忍容性が高いことが示された。充血の発現及び程度は、局所PGAの使用及び試験対象集団の年齢と特徴的に関連する一貫した所見であった。網膜血管の変化は認められなかった。中等度の充血は一過性であり、追跡調査期間中持続しなかった。OCRS及び細隙灯顕微鏡検査による評価による充血、視力については、臨床上問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.3.2.7 結論

本試験は2つのPartからなり、高眼圧症及び／又は軽度の開放隅角緑内障患者60人を対象に、安全性と有効性を評価するために行われた。Part1では、48人の被験者を対象に、STN1012600点眼液の4濃度（0.0003、0.001、0.002もしくは0.003%）とプラセボを比較した。Part2では、STN1012600点眼液0.003%の14日間の朝点眼と夜点眼の忍容性及び眼圧下降作用を比較するために、12人の被験者を対象に2群クロスオーバーを行った。その結果、STN1012600点眼液は全身性及び眼局所レベルで良好な忍容性を示した。

Confidential

ONO-AG-367 の全身曝露量は、概ね用量に比例して増加し、14 日間の投与後に蓄積は見られなかった。0.003% STN1012600 点眼液の単回及び反復投与で、朝点眼及び夜点眼には薬物動態の差は見られなかった。

本試験の両 Part の結果より、高眼圧症及び／又は軽度の開放隅角緑内障患者において 14 日間の STN1012600 点眼液の 1 日 1 回投与はプラセボと比較して眼圧下降効果を有し、その効果が 24 時間以上持続することが示唆された。

Confidential

2.7.6.4 国際共同後期第 II 相試験（012601IN）

添付資料 5.3.5.1-1

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	
治験責任医師: [redacted] [redacted] 他計 39 名	
治験実施施設: [redacted] [redacted] [redacted] 他計 39 医療機関	
医学責任者: [redacted]	
公表文献: なし	
治験期間: 2017 年 8 月 8 日～2018 年 2 月 27 日	開発のフェーズ: 第 IIb 相

2.7.6.4.1 治験方法の概略

2.7.6.4.1.1 目的

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。

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。

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。

2.7.6.4.1.2 治験方法

試験デザインを図 2.7.6.4-1 に示した。

本試験は無作為化、評価者遮蔽、プラセボ及び実薬対照、並行群間、国際共同、多施設共同後期第 II 相試験であった。

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（Baseline 来院前に最長 7 日間の追加が許容される）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（0.0005% STN1012600 点眼液、0.001% STN1012600 点眼液、0.002% STN1012600 点眼液、0.003% STN1012600 点眼液、プラセボ点眼液／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、STN1012600 点眼液の有効性を検討し、至適濃度を決定した。また、STN1012600 点眼液の安全性について検討した。

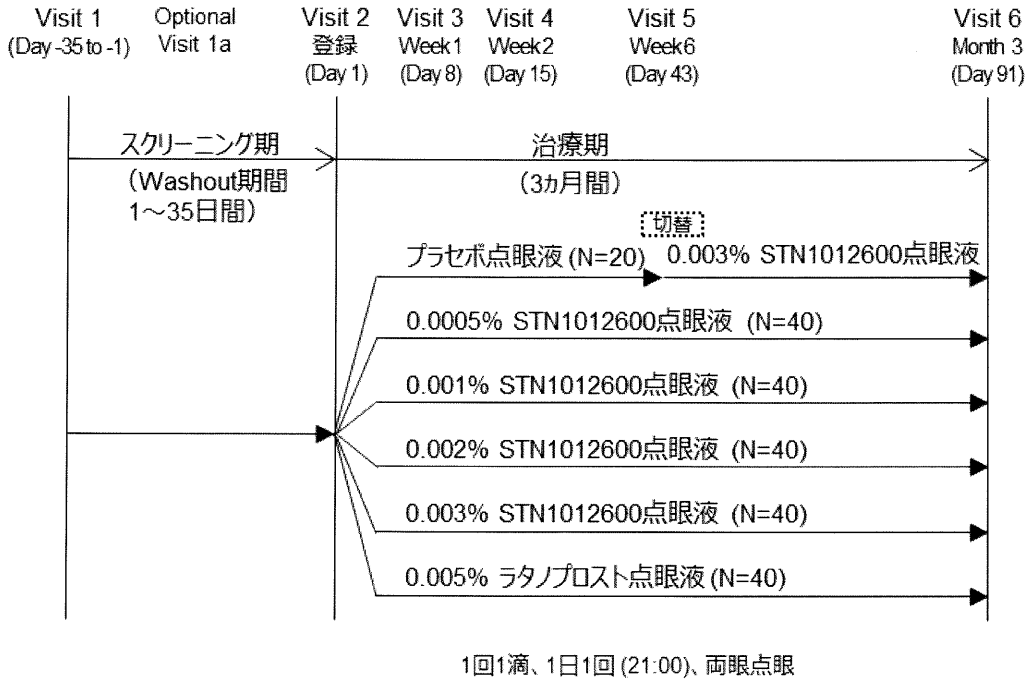


図 2.7.6.4-1. 試験デザイン

2.7.6.4.1.3 被験者数

目標症例数：アメリカ及び日本（1：1 の比率）の被験者約 220 例

【設定根拠】

症例数は有効性主要評価項目に基づいて計画されたものではない。重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。

2.7.6.4.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象

両眼が原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断された患者

Confidential

(2) 主な選択基準

Visit 1 (Screening)

1. ICF 署名日の年齢が日本では 20 歳以上、アメリカでは 18 歳以上（又は州の法定年齢が 18 歳以上の場合はその規定を満たした年齢）で、すべての治験手順及び追跡手順を遵守することができ、またその意思がある
2. 両眼に原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の診断を受けた被験者（偽落屑症候群を除く）
3. 両眼それぞれの矯正視力が＋0.60 logMAR（スネレン等価視力 20/80、小数視力 0.3）、又はそれより良い
4. 両眼の中心角膜厚が 480 μm 以上 620 μm 以下
5. 両眼の前房隅角が Shaffer の分類で 2 以上

Visit 2 (Baseline, Day 1)

6. すべての眼圧測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）において、少なくともいずれか一方の眼の眼圧が 22 mmHg 以上、両眼の眼圧が 34 mmHg 以下でなければならない

(3) 主な除外基準

1. 少なくともいずれか一方の眼に進行した緑内障（視野平均偏差が-12 dB 未満等）を有する
2. 少なくともいずれか一方の眼に Goldmann 圧平眼圧計による正確な眼圧測定を妨げる可能性のある、何らかの角膜異常又は他の疾患（フックス角膜ジストロフィ、帯状角膜変性症、アベリノ角膜変性症又は重大な角膜表面の異常等）を有する
3. 少なくともいずれか一方の眼に活動性の外眼部疾患、眼及び／又は眼瞼の炎症又は感染症を有する
4. 少なくともいずれか一方の眼に虹彩炎及び／又はぶどう膜炎、角膜の炎症性疾患、及び／又はヘルペスウイルス等のウイルス感染症の既往を有する。アデノウイルスの既往は、Screening 前の 6 ヵ月以内に関連する炎症がない場合は除外しない
5. 少なくともいずれか一方の眼に水晶体後嚢破損偽水晶体、黄斑浮腫の既往又は合併、又は黄斑浮腫に対する既知のリスク因子（網膜静脈閉塞症、糖尿病網膜症、ぶどう膜炎、加齢黄斑変性、眼内の手術後 90 日間、等）を有する
6. 少なくともいずれか一方の眼に網膜剥離、増殖性糖尿病網膜症の既往又は治験期間中に進行するおそれのある何らかの網膜疾患を有する
7. 少なくともいずれか一方の眼に重度の眼外傷の既往を有する
8. 少なくともいずれか一方の眼に眼底の正確な確認を阻害する何らかの疾患を有する

2.7.6.4.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

0.0005% STN1012600 点眼液（製造番号：C022002）

0.001% STN1012600 点眼液（製造番号：C022101）

0.002% STN1012600 点眼液（製造番号：C022201）

0.003% STN1012600 点眼液（製造番号：C022301）

0.005% ラタノプロスト点眼液（製造番号：M95104）

プラセボ点眼液（STN1012600 点眼液基剤）（製造番号：C021902）

(2) 用法・用量

1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼

(3) 投与期間

スクリーニング期最長 35 日間、治療期 3 ヵ月

2.7.6.4.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1. 検査・観察スケジュール

X: 実施

	スクリーニング期		治療期				
	Visit 1 Screening	Washout 期間（任意の Visit 1a）	Visit 2 Baseline (Day 1)	Visit 3 Week 1 (Day 8±2)	Visit 4 Week 2 (Day 15±2)	Visit 5 Week 6 (Day 43±3)	Visit 6 Month 3 (Day 91±3, Exit) or Early Term
同意取得[a]	X						
選択／除外基準の確認	X		X				
被験者背景及び既往歴（プロスタグランジン製剤未使用を含む[b]）の確認	X						
併用薬／併用療法の確認	X	X	X	X	X	X	X
点眼遵守状況				X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査[c]	X		X				X
尿検査	X						X
血液学的検査及び血清生化学検査	X						X
バイタルサイン（血圧／心拍数）[d]	X		X				X
屈折検査[e]	X		X	X	X	X	X
矯正視力検査[f]	X	X	X (09:00)	X (09:00)	X (09:00)	X (09:00)	X (09:00)
眼症状問診[g]	X		X	X	X	X	X
細隙灯顕微鏡検査（結膜充血、前房フレア、セルを含む）[f]	X	X	X (09:00)	X (09:00)	X (09:00)	X (09:00)	X (09:00)
眼圧（IOP[f]）[h]	X	X	09:00 13:00 17:00	09:00 13:00 17:00	09:00 13:00 17:00	09:00 13:00 17:00	09:00 13:00 17:00
中心角膜厚測定[i]	X		X (17:00)			X (17:00)	X (17:00)
虹彩、睫毛、眼瞼の評価及び写真[j]			X			X	X
隅角検査[k]	X						
視野測定[k]	X						
眼底検査[l]	X		X (17:00)			X (17:00)	X (17:00)
ファーマコゲノミクス／ゲノミクス[m]			X				
治験薬配付			X			X	
治験薬回収						X	X

a 同意書及び現地のプライバシーに関する法令に応じた許可には、治験手順実施前に署名及び日付を記入しなければならない。任意のファーマコゲノミクス／ゲノミクス研究試験への同意は、治験終了前までの任意の Visit で取得することができる。

b プロスタグランジン未使用の被験者は、緑内障の治療に対してプロスタグランジンの使用が不明の被験者と定義する。プロスタグランジンの使用歴は被験者の医療記録又は病歴で確認する。

c 尿妊娠検査は妊娠可能な女性被験者すべてを対象に実施する。

d バイタルサインは可能な限り各 Visit の同じ時点で記録する。

e 屈折検査は Screening の時点で 12 ヵ月以内に検査結果が更新されていない場合に実施が必要となる。Screening 来院と比較して矯正視力検査が 10 文字超減少した場合は、屈折検査を実施しなければならない。

f 矯正視力検査及び細隙灯顕微鏡検査は 9:00 の眼圧測定前に終える。前房フレア及びセルの評価はフルオレセイン注入前に実施する。Visit 1 において治験責任医師・治験分担医師の判断により偽水晶体眼の後嚢破損の有無を散瞳下で確認する場合は、他の眼科的検査終了後に実施する。

g 眼症状問診は Screening 来院時及び Screening 後の各来院（Visit 2～6）の開始時に実施する。

h 眼圧測定は Visit 1（Screening）を除く全 Visit の 9:00±60 分、13:00±60 分及び 17:00±60 分に実施する。

Confidential

i 中心角膜厚測定は Visit 1 の眼圧測定後（パキメーターが接触タイプの場合）及び Visit 2、5、6 の 17:00 の眼圧測定後に実施する。
j 虹彩、睫毛及び眼瞼の写真は原資料として保管する。
k 隅角検査及び視野測定は Visit 1 前の 3 ヵ月以内に実施されていなかった場合に行う。隅角検査は眼圧測定後に実施する。
l 眼底検査は Visit 1 の眼圧測定後及び Visit 2、5、6 の 17:00 の眼圧測定後に実施する。治験責任医師・治験分担医師の判断により散瞳下で検査を実施する場合は、他の眼科的検査終了後に実施する。
m ファーマコゲノミクス／ゲノミクス研究試験に使用する唾液の採取は、同意の取得及び被験者の無作為化後の任意の Visit で行うことができる。

2.7.6.4.1.7 併用薬及び併用療法

(1) 併用禁止薬又は併用禁止療法

- 人工涙液、白内障治療剤、ビタミン B_{12} 製剤、及び治験薬を除くすべての点眼薬は、Visit 1 (Screening) の後に中止しなければならない。
  - 人工涙液、白内障治療剤、及びビタミン B_{12} 製剤を併用する場合、これらの点眼薬と治験薬の点眼間隔を 5 分以上あけなければならない。
- 治験期間中におけるすべての全身投与の眼圧下降剤（例、経口又は静脈内投与用 CAI、経口投与用グリセロール）
- 治験期間中における、眼局所、眼周囲、吸入、経鼻、又は全身投与用のすべての副腎皮質ステロイド剤
- Visit 1 (Screening) 前 30 日以内及び治験期間中における、眼圧に影響することが知られているすべての全身性又は局所投与剤の開始又は変更［例、β 遮断剤、α 作動薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin-converting enzyme：ACE）阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤（angiotensin II receptor blockers：ARB）］
- Visit 2 (Baseline, Day 1)の少なくとも 1 週間前にコンタクトレンズの使用は中止しなければならず、残りの治験期間中も使用を禁じる。
- 眼に対する手術又は眼に対するレーザー治療は、いずれの眼においても Visit 1 (Screening) 前 90 日以内及び治験期間中において許容されない。
- 治験薬を用いるその他の臨床試験への参加は Visit 1 (Screening) 前 30 日以内及び治験期間中において許容されない。

2.7.6.4.1.8 評価項目

(1) 有効性評価

有効性評価眼は Visit 2 の選択・除外基準に従って適格性が確認された眼とした。両眼とも適格であった場合、Visit 2 の平均日中眼圧が高い方の眼を有効性評価眼とした。両眼とも適格であり、平均日中眼圧が同じ場合、右眼を有効性評価眼とした。

1) **主要評価項目**

- 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

2) **重要な副次評価項目**

- 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眼圧

3） **その他の副次評価項目**

- Visit 3 及び 4（Week 1 及び Week 2）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
- Visit 3、4、5、及び 6（Week 1、Week 2、Week 6、及び Month 3）における有効性評価眼の平均日中眼圧
- 各 Baseline 後来院〔Visit 3、4、5、及び 6（Week 1、Week 2、Week 6、及び Month 3）〕における有効性評価眼の平均日中眼圧のベースラインからの変化量及び変化率 (Change and percent change from baseline：CFB)
- 各 Baseline 後来院の規定された時点（9:00、13:00、及び 17:00）における有効性評価眼の眼圧のベースラインからの変化量及び変化率 (Change and percent change from baseline: CFB)
- Visit 3 (Week 1)、Visit 4 (Week 2)、Visit 5 (Week 6)、及び Visit 6 (Month 3) における有効性評価眼のベースラインからの平均日中眼圧降下率：≥20%、≥25%、及び≥30%の症例割合
- Visit 3 (Week 1)、Visit 4 (Week 2)、Visit 5 (Week 6)、及び Visit 6 (Month 3) における有効性評価眼の平均日中眼圧：≤18 mmHg の症例割合

（2） **安全性評価**

- 眼及び全身の有害事象の発現
- 矯正視力
- 眼の症状
- 細隙灯顕微鏡検査：結膜充血、角膜染色、前房フレア及びセル等
- 眼底検査
- 中心角膜厚
- 写真による虹彩の色／睫毛／眼瞼
- バイタルサイン
- 臨床検査

2.7.6.4.1.9 **統計手法**

（1） **解析対象集団**

1） **有効性解析対象集団**

最大の解析対象集団（以下、FAS）を以下のとおり定義し、有効性評価に用いた。加えて、治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下、PPS）についても以下のとおり定義し、FAS との相違について考察した。

i) FAS

治験薬を少なくとも 1 回点眼し、Baseline 後の眼圧評価値が少なくとも 1 つある、すべての無作為割付被験者を含めた。有効性解析は FAS 又は FAS の部分集団で実施した。

ii) PPS

PPS は FAS の部分集団である。この集団には、有効性主要評価項目に影響する可能性のある治験実施計画書からの逸脱のない全 FAS 被験者を含めた。PPS から除外される被験者はデータの遮蔽解除前に特定した。

2) 安全性解析対象集団

治験薬を少なくとも 1 回点眼した、すべての無作為割付被験者を含めた。安全性解析は安全性解析対象集団で実施した。

(2) 有効性の解析

有効性の解析は有効性評価眼を対象に実施した。

1) 主要評価項目

Visit 6 (Month 3) における有効性評価眼の各測定時点（9:00、13:00、及び 17:00）の眼圧とした。

STN1012600 点眼液の至適用量は要約統計量に基づいて特定し、統計学的仮説検定は実施しなかった。

2) 副次評価項目

i) 重要な副次評価項目

Visit 5 (Week 6) の規定された時刻（9:00、13:00、及び 17:00）における有効性評価眼の眼圧の平均値とした。

繰り返し測定における混合効果モデル (Mixed-effects Model for Repeated Measures： MMRM) を用い、平均値の差（STN1012600 点眼液各用量：0.0005%、0.001%、0.002%、及び 0.003%対プラセボ点眼液）の 95%信頼区間を推定した。STN1012600 点眼液のプラセボ点眼液に対する優越性は、Week 6 における全時点の眼圧の差の 95%信頼区間の上限が 0 mmHg 未満である場合に確立されることとした。

MMRM モデルからの p 値の他に、STN1012600 点眼液とプラセボ点眼液間の 4 つの治療比較に関連する全体の第一種の過誤をコントロールするために、Hochberg 手順による調整 p 値も示した。

ii) その他の副次評価項目

- Visit 3 及び 4（Week 1 及び Week 2）の規定された時刻（9:00、13:00、及び 17:00）における有効性評価眼の眼圧
- Visit 3、4、5、及び 6（Week 1、Week 2、Week 6、及び Month 3）における有効性評価眼の平均日中眼圧
- 各 Baseline 後来院［Visit 3、4、5、及び 6（Week 1、Week 2、Week 6、及び Month 3）］における有効性評価眼の平均日中眼圧のベースラインからの変化量及び変化率 (Change and percent change from baseline: CFB)

- 各 Baseline 後来院の規定された時点（9:00、13:00、及び 17:00）における有効性評価眼の眼圧のベースラインからの変化量及び変化率 (Change and percent change from baseline: CFB)
- Visit 3 (Week 1)、Visit 4 (Week 2)、Visit 5 (Week 6)、及び Visit 6 (Month 3) における有効性評価眼のベースラインからの平均日中眼圧降下率：≥20%、≥25%、及び≥30%の症例割合
- Visit 3 (Week 1)、Visit 4 (Week 2)、Visit 5 (Week 6)、及び Visit 6 (Month 3) における有効性評価眼の平均日中眼圧：≤18 mmHg の症例割合

(3) 安全性の解析

すべての安全性評価項目を安全性解析対象集団に対して記述的に要約した。安全性評価項目には、有害事象、矯正視力、眼の症状、細隙灯顕微鏡検査の所見、中心角膜厚、眼底検査における変数、写真による虹彩の色、睫毛、及び眼瞼、バイタルサイン、及び臨床検査値を含めた。

有害事象は ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) の最新版を用いてコード化した。有害事象のある被験者を、MedDRA の主要な器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) ごとに表で示した。同様に、眼の有害事象及び眼以外の有害事象の認められた被験者をそれぞれ表で示した。また、眼の有害事象及び眼以外の有害事象を、治療との関連性別及び重症度別に要約した。さらに、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象も要約した。

眼の安全性パラメータは治療ごとに記述統計量を用いて要約した。これらの眼の安全性パラメータにおけるベースラインからの変化量も治療ごとに要約した。

(4) 有意水準

特に断りがない限り、検定の有意水準は両側 5%とし、区間推定の信頼係数は両側 95%とした。安全性評価項目では検定は行わなかった。

2.7.6.4.2 結果の要約

2.7.6.4.2.1 症例の内訳

計 301 例がスクリーニングを受け、60 例が本試験に不適格であると判定された。合計 241 例の被験者が無作為化さた。無作為化された症例の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-2. 症例の内訳

	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	Overall (N=241)
Safety Population	22 (100.0%)	44 (100.0%)	43 (100.0%)	43 (100.0%)	44 (100.0%)	45 (100.0%)	241 (100.0%)
Full Analysis Set	22 (100.0%)	44 (100.0%)	43 (100.0%)	43 (100.0%)	44 (100.0%)	45 (100.0%)	241 (100.0%)
Per-Protocol Population	22 (100.0%)	43 (97.7%)	42 (97.7%)	43 (100.0%)	44 (100.0%)	43 (95.6%)	237 (98.3%)
Prematurely Discontinued from Study	2 (9.1%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	3 (6.7%)	8 (3.3%)
Primary Discontinuation Reason:							
Adverse Event	0	1 (2.3%)	0	0	1 (2.3%)	1 (2.2%)	3 (1.2%)
Lack Of Efficacy	2 (9.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.8%)
Protocol Deviation	0	0	1 (2.3%)	0	0	2 (4.4%)	3 (1.2%)

* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.1.1

2.7.6.4.2.2 解析対象集団

FAS、PPS 及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。

2.7.6.4.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為化されたすべての被験者における人口統計学的及び他の基準値の特性を、表 2.7.6.4-3 に示した。

平均年齢は 63.6 歳（範囲 26～87 歳）で、被験者の 54%が 65 歳以上であり、56%が女性、87%がヒスパニック系又はラテン系ではなかった。

本試験の無作為化は国別（アメリカ、日本）に層別化され、127 例 (53%) がアメリカに、114 例 (47%) が日本に登録された。

表 2.7.6.4-3. 人口統計学的及び他の基準値の特性 （無作為化されたすべての被験者）

	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	Overall (N=241)
Age at Randomization (years)							
n	22	44	43	43	44	45	241
Mean (SD)	63.2 (11.24)	64.4 (9.28)	65.5 (13.30)	63.7 (9.41)	61.0 (11.84)	63.8 (11.84)	63.6 (11.22)
Median	64.5	65.5	68.0	63.0	64.0	67.0	66.0
Min, Max	39, 79	40, 79	26, 87	47, 82	33, 79	32, 87	26, 87
Age Group (years)							
<65	11 (50.0%)	19 (43.2%)	16 (37.2%)	24 (55.8%)	22 (50.0%)	19 (42.2%)	111 (46.1%)

	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	Overall (N=241)
>=65	11 (50.0%)	25 (56.8%)	27 (62.8%)	19 (44.2%)	22 (50.0%)	26 (57.8%)	130 (53.9%)
Sex							
Male	9 (40.9%)	20 (45.5%)	17 (39.5%)	21 (48.8%)	19 (43.2%)	20 (44.4%)	106 (44.0%)
Female	13 (59.1%)	24 (54.5%)	26 (60.5%)	22 (51.2%)	25 (56.8%)	25 (55.6%)	135 (56.0%)
Country							
Japan	11 (50.0%)	21 (47.7%)	20 (46.5%)	20 (46.5%)	21 (47.7%)	21 (46.7%)	114 (47.3%)
United States	11 (50.0%)	23 (52.3%)	23 (53.5%)	23 (53.5%)	23 (52.3%)	24 (53.3%)	127 (52.7%)
Ethnicity							
Hispanic or Latino	2 (9.1%)	5 (11.4%)	7 (16.3%)	7 (16.3%)	5 (11.4%)	6 (13.3%)	32 (13.3%)
Not Hispanic or Latino	20 (90.9%)	39 (88.6%)	36 (83.7%)	36 (83.7%)	39 (88.6%)	39 (86.7%)	209 (86.7%)
Primary Diagnosis							
Primary Open-angle Glaucoma	9 (40.9%)	26 (59.1%)	22 (51.2%)	24 (55.8%)	21 (47.7%)	23 (51.1%)	125 (51.9%)
Ocular Hypertension	13 (59.1%)	18 (40.9%)	21 (48.8%)	19 (44.2%)	23 (52.3%)	22 (48.9%)	116 (48.1%)
Prior Use of IOP-Lowering Medication(s)							
None	8 (36.4%)	14 (31.8%)	10 (23.3%)	10 (23.3%)	14 (31.8%)	14 (31.1%)	70 (29.0%)
Beta-adrenergic antagonist	1 (4.5%)	11 (25.0%)	15 (34.9%)	11 (25.6%)	6 (13.6%)	14 (31.1%)	58 (24.1%)
Prostamides or prostaglandin analogues	11 (50.0%)	21 (47.7%)	24 (55.8%)	25 (58.1%)	25 (56.8%)	20 (44.4%)	126 (52.3%)
Alpha-adrenergic agonist	1 (4.5%)	0	4 (9.3%)	2 (4.7%)	2 (4.5%)	5 (11.1%)	14 (5.8%)
Carbonic anhydrase inhibitors	2 (9.1%)	8 (18.2%)	8 (18.6%)	10 (23.3%)	4 (9.1%)	5 (11.1%)	37 (15.4%)
ROCK inhibitor	1 (4.5%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	2 (0.8%)
Mean Diurnal IOP (mmHg)							
n	22	44	43	43	44	45	241
Mean (SD)	24.5 (2.30)	24.3 (1.96)	24.4 (2.34)	24.2 (2.06)	24.1 (2.20)	24.2 (1.66)	24.3 (2.06)
Median	23.7	23.8	23.7	23.7	23.3	24.0	23.7
Min, Max	22.0, 29.8	22.0, 29.3	22.0, 33.3	22.0, 31.0	22.0, 30.8	22.0, 29.7	22.0, 33.3
IOP at 9:00 (mmHg)							
n	22	44	43	43	44	45	241
Mean (SD)	25.0 (2.72)	25.0 (2.90)	24.9 (2.58)	24.9 (2.50)	24.8 (2.88)	24.7 (2.31)	24.9 (2.63)

	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	Overall (N=241)
Median	24.0	24.0	24.0	24.0	23.8	24.0	24.0
Min, Max	22.0, 32.0	22.0, 32.0	22.0, 32.0	22.0, 31.0	22.0, 34.0	22.0, 33.5	22.0, 34.0
IOP at 13:00 (mmHg)							
n	22	44	43	43	44	45	241
Mean (SD)	24.0 (1.91)	24.2 (2.21)	24.5 (2.64)	24.2 (2.42)	24.1 (2.59)	24.3 (2.21)	24.2 (2.36)
Median	23.8	24.0	24.0	24.0	23.0	24.0	23.5
Min, Max	22.0, 29.0	22.0, 32.0	22.0, 34.0	22.0, 32.0	22.0, 31.0	22.0, 31.0	22.0, 34.0
IOP at 17:00 (mmHg)							
n	22	44	43	43	44	45	241
Mean (SD)	24.5 (2.93)	23.5 (1.79)	23.8 (2.39)	23.6 (2.03)	23.6 (2.25)	23.6 (1.93)	23.7 (2.17)
Median	23.0	23.0	23.0	23.0	23.0	23.0	23.0
Min, Max	22.0, 33.0	22.0, 28.5	22.0, 34.0	22.0, 31.0	22.0, 32.0	22.0, 30.5	22.0, 34.0
Visual Acuity LogMAR Score							
n	22	44	43	43	44	45	241
Mean (SD)	0.006 (0.0768)	0.013 (0.0874)	0.020 (0.1027)	0.029 (0.1339)	0.019 (0.1144)	-0.002 (0.1022)	0.015 (0.1060)
Median	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Min, Max	-0.17, 0.18	-0.17, 0.23	-0.17, 0.30	-0.17, 0.53	-0.17, 0.40	-0.17, 0.22	-0.17, 0.53
Central Corneal Thickness (um)							
n	22	44	43	43	44	45	241
Mean (SD)	552.4 (39.72)	555.6 (31.45)	551.5 (33.69)	568.1 (28.67)	549.1 (27.61)	555.3 (30.86)	555.6 (31.76)
Median	559.0	551.0	557.0	571.0	552.5	551.0	557.0
Min, Max	494, 613	480, 609	483, 603	509, 630	492, 604	492, 618	480, 630
Glaucomatous Optic Nerve Findings							
None	14 (63.6%)	25 (56.8%)	25 (58.1%)	25 (58.1%)	28 (63.6%)	27 (60.0%)	144 (59.8%)
Mild	7 (31.8%)	15 (34.1%)	16 (37.2%)	15 (34.9%)	11 (25.0%)	14 (31.1%)	78 (32.4%)
Moderate	1 (4.5%)	4 (9.1%)	2 (4.7%)	3 (7.0%)	5 (11.4%)	4 (8.9%)	19 (7.9%)
Degree of Angle Closure (Shaffer Scale)							
Approximately 20 degrees	0	2 (4.5%)	0	0	1 (2.3%)	2 (4.4%)	5 (2.1%)
Approximately 30 degrees	7 (31.8%)	11 (25.0%)	23 (53.5%)	21 (48.8%)	17 (38.6%)	21 (46.7%)	100 (41.5%)
Approximately 40 degrees or more	15 (68.2%)	31 (70.5%)	20 (46.5%)	22 (51.2%)	26 (59.1%)	22 (48.9%)	136 (56.4%)
Glaucoma Hemifield Test							

	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	Overall (N=241)
Humphrey, n (%)	18 (81.8%)	41 (93.2%)	39 (90.7%)	36 (83.7%)	38 (86.4%)	39 (86.7%)	211 (87.6%)
Within Normal Limits	14 (63.6%)	28 (63.6%)	21 (48.8%)	19 (44.2%)	31 (70.5%)	29 (64.4%)	142 (58.9%)
Borderline	2 (9.1%)	2 (4.5%)	2 (4.7%)	4 (9.3%)	2 (4.5%)	5 (11.1%)	17 (7.1%)
Outside Normal Limits	2 (9.1%)	11 (25.0%)	16 (37.2%)	13 (30.2%)	5 (11.4%)	5 (11.1%)	52 (21.6%)
Visual Field Mean Deviation							
Humphrey, n (%)	18 (81.8%)	41 (93.2%)	39 (90.7%)	36 (83.7%)	38 (86.4%)	39 (86.7%)	211 (87.6%)
Mean (SD)	-1.344 (2.0538)	-1.281 (2.1572)	-1.630 (2.6567)	-1.715 (2.9282)	-0.754 (3.1167)	-0.850 (2.1353)	-1.250 (2.5709)
Median	-1.090	-1.690	-1.160	-0.775	0.050	-0.510	-0.620
Min, Max	-8.26, 0.98	-7.08, 3.09	-10.59, 4.66	-9.77, 1.88	-10.22, 4.16	-7.08, 2.31	-10.59, 4.66
Octopus, n (%)	4 (18.2%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)	4 (9.3%)	5 (11.4%)	5 (11.1%)	22 (9.1%)
Mean (SD)	1.100 (1.6892)	-1.400 (NA)	-0.767 (1.6623)	0.025 (1.3889)	0.780 (1.4202)	-0.160 (1.6410)	0.177 (1.5393)
Median	0.800	-1.400	-1.000	0.500	0.800	-0.500	0.350
Min, Max	-0.30, 3.10	-1.40, -1.40	-2.30, 1.00	-2.00, 1.10	-1.30, 2.70	-2.30, 2.20	-2.30, 3.10
KOWA perimeter, n (%)	0	2 (4.5%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)	1 (2.3%)	1 (2.2%)	8 (3.3%)
Mean (SD)	-	4.205 (6.6822)	-2.450 (NA)	-1.500 (5.7799)	-1.520 (NA)	3.950 (NA)	0.486 (5.0086)
Median	-	4.205	-2.450	0.240	-1.520	3.950	-0.140
Min, Max	-	-0.52, 8.93	-2.45, -2.45	-7.95, 3.21	-1.52, -1.52	3.95, 3.95	-7.95, 8.93
Visual Field Pattern Standard Deviation							
Humphrey, n (%)	18 (81.8%)	41 (93.2%)	39 (90.7%)	36 (83.7%)	38 (86.4%)	39 (86.7%)	211 (87.6%)
Mean (SD)	2.579 (2.9916)	2.380 (1.6672)	2.943 (1.9750)	3.046 (2.4568)	2.276 (1.8089)	2.529 (1.8554)	2.623 (2.0616)
Median	1.655	1.840	2.310	1.835	1.605	2.040	1.840
Min, Max	1.23, 13.93	0.55, 9.16	1.04, 8.83	1.11, 11.88	0.55, 10.30	1.08, 10.49	0.55, 13.93
Octopus, n (%)	4 (18.2%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)	4 (9.3%)	5 (11.4%)	5 (11.1%)	22 (9.1%)
Mean (SD)	2.850 (1.1210)	1.000 (NA)	2.433 (1.4012)	2.025 (0.4573)	2.580 (0.5805)	1.420 (0.3421)	2.173 (0.9077)
Median	3.250	1.000	2.000	2.050	2.300	1.500	2.000
Min, Max	1.20, 3.70	1.00, 1.00	1.30, 4.00	1.50, 2.50	2.00, 3.30	0.90, 1.80	0.90, 4.00
KOWA perimeter, n (%)	0	2 (4.5%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)	1 (2.3%)	1 (2.2%)	8 (3.3%)
Mean (SD)	-	5.185 (3.8396)	9.820 (NA)	5.910 (4.5836)	-4.070 (NA)	2.560 (NA)	4.551 (4.9158)

Confidential

	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	Overall (N=241)
Median	-	5.185	9.820	4.350	-4.070	2.560	3.455
Min, Max	-	2.47, 7.90	9.82, 9.82	2.31, 11.07	-4.07, -4.07	2.56, 2.56	-4.07, 11.07

* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.1.2.1 及び表 14.1.3.1

2.7.6.4.2.4 有効性

(1) 主要評価項目及び Visit 6 (Month 3) におけるその他の副次評価項目

1) 主要評価項目：Visit 6 (Month 3) における有効性評価眼の各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の眼圧

各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の眼圧を表 2.7.6.4-4 に、眼圧の推移を図 2.7.6.4-2 に示した。

3 時点のそれぞれにおいて、0.002% STN1012600 群の Month 3 の平均眼圧は、4 つの STN1012600 濃度投与群の平均値のうち最も低い値であり、ラタノプロスト群の平均眼圧と同程度（眼圧値が低い、又はわずかに高い値）であった。 9:00、13:00 及び 17:00 における 0.002% STN1012600 群の Month 3 の平均眼圧はそれぞれ 17.6、17.4 及び 16.7mmHg であり、ラタノプロスト群の対応する平均眼圧はそれぞれ 18.1、17.3 及び 17.2mmHg であった。

表 2.7.6.4-4. 各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の眼圧 （有効性評価眼）

Analysis Visit	Analysis Timepoint	IOP (mmHg)	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)
Screening		n	22	44	43	43	44	45
		Mean	20.8	20.0	19.9	20.5	19.9	20.0
		(SD; SE)	(3.33; 0.71)	(3.40; 0.51)	(2.82; 0.43)	(4.10; 0.63)	(3.53; 0.53)	(2.96; 0.44)
		Median	21.3	19.8	20.0	20.0	20.0	20.0
		Min, Max	14.0, 27.5	14.0, 32.0	14.0, 24.5	14.5, 30.0	12.0, 32.0	14.0, 26.0
Baseline	9:00	n	22	44	43	43	44	45
		Mean	25.0	25.0	24.9	24.9	24.8	24.7
		(SD; SE)	(2.72; 0.58)	(2.90; 0.44)	(2.58; 0.39)	(2.50; 0.38)	(2.88; 0.43)	(2.31; 0.34)
		Median	24.0	24.0	24.0	24.0	23.8	24.0
		Min, Max	22.0, 32.0	22.0, 32.0	22.0, 32.0	22.0, 31.0	22.0, 34.0	22.0, 33.5
	13:00	n	22	44	43	43	44	45
		Mean	24.0	24.2	24.5	24.2	24.1	24.3
		(SD; SE)	(1.91; 0.41)	(2.21; 0.33)	(2.64; 0.40)	(2.42; 0.37)	(2.59; 0.39)	(2.21; 0.33)
		Median	23.8	24.0	24.0	24.0	23.0	24.0
		Min, Max	22.0, 29.0	22.0, 32.0	22.0, 34.0	22.0, 32.0	22.0, 31.0	22.0, 31.0
	17:00	n	22	44	43	43	44	45
		Mean	24.5	23.5	23.8	23.6	23.6	23.6
		(SD; SE)	(2.93; 0.62)	(1.79; 0.27)	(2.39; 0.36)	(2.03; 0.31)	(2.25; 0.34)	(1.93; 0.29)

Analysis Visit	Analysis Timepoint	IOP (mmHg)	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)
		Median	23.0	23.0	23.0	23.0	23.0	23.0
		Min, Max	22.0, 33.0	22.0, 28.5	22.0, 34.0	22.0, 31.0	22.0, 32.0	22.0, 30.5
Week 1	9:00	n	22	44	42	43	44	45
		Mean	22.8	17.7	19.4	18.9	18.1	18.0
		(SD; SE)	(3.99; 0.85)	(2.67; 0.40)	(3.32; 0.51)	(2.82; 0.43)	(2.99; 0.45)	(2.66; 0.40)
		Median	21.5	17.3	19.0	19.0	18.0	18.0
		Min, Max	19.0, 37.0	13.0, 26.0	12.5, 27.0	13.0, 28.0	10.0, 24.0	11.0, 24.0
	13:00	n	22	44	42	43	43	45
		Mean	22.8	17.5	18.7	18.6	17.1	17.6
		(SD; SE)	(3.66; 0.78)	(2.25; 0.34)	(3.28; 0.51)	(3.29; 0.50)	(2.65; 0.40)	(3.08; 0.46)
		Median	22.0	17.5	19.0	18.0	17.0	17.0
		Min, Max	18.0, 34.0	13.0, 22.0	12.5, 26.0	13.0, 29.0	11.0, 22.0	11.0, 26.0
	17:00	n	22	44	42	43	43	44
		Mean	21.6	17.4	18.1	18.5	16.9	17.2
		(SD; SE)	(3.94; 0.84)	(2.43; 0.37)	(2.94; 0.45)	(3.23; 0.49)	(2.96; 0.45)	(2.53; 0.38)
		Median	20.8	17.5	18.0	18.0	17.0	17.0
		Min, Max	17.5, 35.0	12.0, 24.0	12.0, 26.5	13.0, 29.0	11.0, 26.0	12.0, 24.0
Week 2	9:00	n	21	44	43	43	44	44
		Mean	22.7	17.6	19.4	18.7	17.9	18.3
		(SD; SE)	(3.70; 0.81)	(3.33; 0.50)	(3.62; 0.55)	(2.73; 0.42)	(3.11; 0.47)	(3.13; 0.47)
		Median	22.5	18.0	19.0	19.0	18.0	18.0
		Min, Max	18.0, 33.0	11.5, 30.5	13.0, 27.0	14.0, 25.0	11.0, 26.0	12.0, 26.0
	13:00	n	21	44	43	43	44	44
		Mean	22.0	17.4	18.2	18.1	17.2	17.6
		(SD; SE)	(3.13; 0.68)	(2.45; 0.37)	(2.93; 0.45)	(2.77; 0.42)	(2.57; 0.39)	(2.80; 0.42)
		Median	21.0	17.3	18.5	18.0	17.0	17.0
		Min, Max	18.0, 28.0	10.5, 24.0	12.0, 26.0	11.0, 24.0	11.0, 22.0	10.0, 24.0
	17:00	n	21	44	43	43	44	44
		Mean	21.9	16.9	18.2	17.8	16.7	17.3
		(SD; SE)	(3.93; 0.86)	(2.49; 0.38)	(2.94; 0.45)	(2.33; 0.35)	(2.89; 0.44)	(2.59; 0.39)
		Median	22.0	17.0	18.0	18.0	16.0	17.3
		Min, Max	17.0, 35.0	11.0, 24.0	13.0, 23.0	14.0, 25.0	11.0, 22.5	11.0, 24.0
Week 6	9:00	n	20	44	42	43	44	44
		Mean	22.4	18.0	19.1	18.5	18.7	18.6
		(SD; SE)	(3.48; 0.78)	(3.58; 0.54)	(3.02; 0.47)	(2.56; 0.39)	(3.34; 0.50)	(3.37; 0.51)
		Median	23.0	17.8	19.0	18.0	18.8	18.8
		Min, Max	14.5, 28.0	12.0, 34.0	14.5, 28.0	13.5, 24.0	11.0, 28.0	12.0, 28.0
	13:00	n	20	43	42	43	44	44
		Mean	21.6	17.2	18.3	17.9	17.3	17.5
		(SD; SE)	(2.73; 0.61)	(3.03; 0.46)	(2.80; 0.43)	(2.53; 0.39)	(2.77; 0.42)	(2.84; 0.43)

Confidential

Analysis Visit	Analysis Timepoint	IOP (mmHg)	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)
		Median	21.5	17.0	18.0	18.0	17.5	17.0
		Min, Max	16.0, 25.0	12.5, 28.0	12.5, 24.0	11.5, 23.0	11.0, 24.0	12.0, 24.0
	17:00	n	20	43	42	43	44	44
		Mean	21.2	16.7	17.8	17.9	16.6	17.4
		(SD; SE)	(3.39; 0.76)	(2.43; 0.37)	(2.55; 0.39)	(3.01; 0.46)	(2.80; 0.42)	(2.88; 0.43)
		Median	20.0	16.0	18.0	17.5	16.8	18.0
		Min, Max	15.0, 30.0	12.5, 23.0	12.0, 24.0	12.0, 26.0	10.0, 23.0	11.0, 24.0
Month 3	9:00	n	20	43	42	43	44	42
		Mean	18.8	18.1	19.7	19.2	17.6	19.3
		(SD; SE)	(4.11; 0.92)	(3.73; 0.57)	(3.27; 0.50)	(3.37; 0.51)	(3.13; 0.47)	(2.92; 0.45)
		Median	18.0	18.0	19.0	19.0	17.0	19.3
		Min, Max	12.0, 26.0	13.0, 32.0	13.5, 28.0	12.0, 31.0	11.0, 23.0	12.5, 25.0
	13:00	n	20	43	42	43	44	42
		Mean	17.6	17.3	18.5	18.1	17.4	18.7
		(SD; SE)	(3.18; 0.71)	(3.01; 0.46)	(2.98; 0.46)	(2.99; 0.46)	(2.39; 0.36)	(3.17; 0.49)
		Median	17.0	17.0	18.0	18.0	17.5	19.0
		Min, Max	13.0, 24.0	10.0, 26.0	12.5, 24.5	12.0, 27.0	11.0, 23.0	10.0, 24.0
	17:00	n	20	43	42	43	44	42
		Mean	17.8	17.2	18.3	17.8	16.7	17.9
		(SD; SE)	(2.87; 0.64)	(3.10; 0.47)	(2.55; 0.39)	(2.93; 0.45)	(2.74; 0.41)	(2.82; 0.43)
		Median	17.0	17.0	18.0	17.5	16.8	18.0
		Min, Max	13.0, 24.0	10.5, 26.0	14.0, 25.5	14.0, 29.0	11.0, 22.0	12.0, 23.0

* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.1.1

Confidential

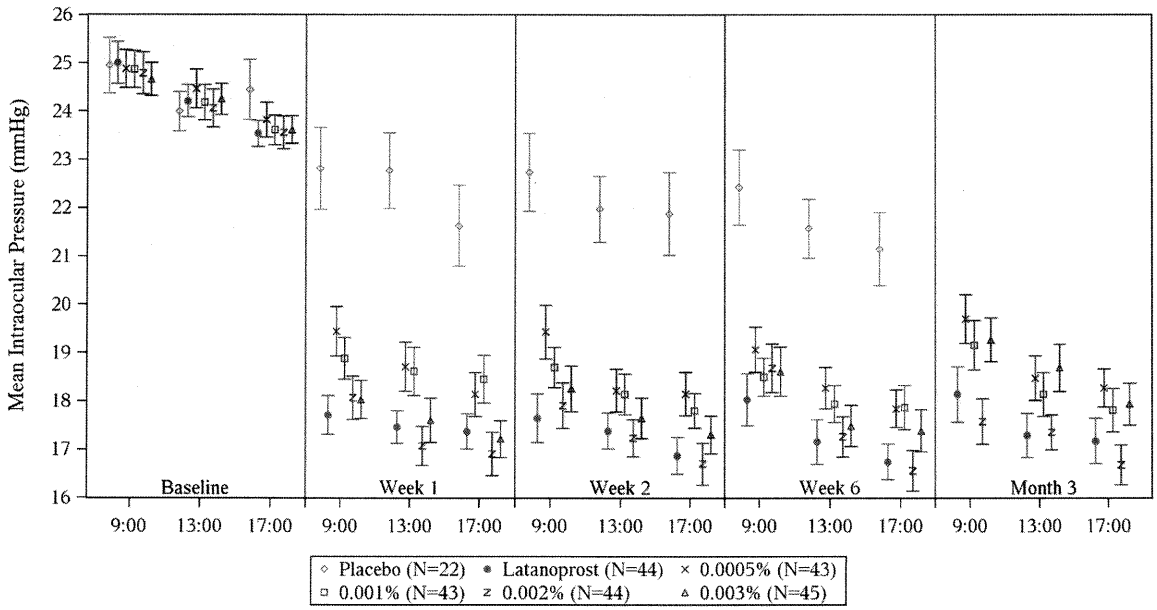


図 2.7.6.4-2. 測定時点における眼圧値の推移（有効性評価眼）

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Figure 14.2.1.1

2） Visit 6 (Month 3)におけるその他の副次評価項目

i） 規定された時刻（9:00、13:00 及び 17:00）におけるベースラインからの眼圧変化量及び眼圧変化率

ベースラインからの眼圧変化量及び眼圧変化率は、いずれの時点においても平均眼圧と同様に、STN1012600 点眼液の 4 つの濃度のうち、0.002%群が最も良好であり、ラタノプロストの対応する平均眼圧と同程度であった。0.002% STN1012600 群の 9:00、13:00 及び 17:00 における Visit 6 (Month 3) の眼圧のベースラインからの平均変化量はそれぞれ-7.2、-6.7 及び-6.9mmHg であり、ラタノプロスト群の該当するベースラインからの平均変化量はそれぞれ-6.9、-6.9 及び-6.4mmHg であった。0.002% STN1012600 群の 9:00、13:00 及び 17:00 における Visit 6 (Month 3) の眼圧のベースラインからの平均変化率はそれぞれ-28.8%、-27.3%及び-28.7%であり、ラタノプロスト群のベースラインからの平均変化率はそれぞれ-27.3%、-28.2%及び-26.8%であった。

ii） 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

Visit 6 (Month 3)における 3 つの平均日中眼圧評価項目（平均日中眼圧、ベースラインからの変化量、及びベースラインからの変化率）のそれぞれについて、0.002% STN1012600 群の平均値は、4 つの濃度の STN1012600 群及びラタノプロスト群の平均値のうち数値的に最も低かった。各評価項目について、ラタノプロスト群の平均値は、0.002% STN1012600 群の平均値に最も近い値であった。Visit 6 (Month 3)における平均日中眼圧、ベースラインからの変化量、及びベースラインからの変化率は、0.002% STN1012600 群で 17.2mmHg、-6.9mmHg、-28.4%、ラタノプロスト群で 17.5mmHg、-6.7mmHg、-27.5%であった。

iii) 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

0.002% STN1012600 群及びラタノプロスト群において、平均日中眼圧のベースラインからの特定の低下を達成した被験者の割合が数値的に高かった。20%以上の低下を達成したのは両群で 84%、30%以上の低下を達成したのは両群で 36～37%と 2 群の結果は非常に類似していた。25%以上の低下を達成したのは 0.002% STN1012600 群 64%、ラタノプロスト群 54%であり、数値的にラタノプロスト群より 0.002% STN1012600 群の割合が高かった。

iv) 平均日中眼圧が 18mmHg 以下の被験者の割合

0.002% STN1012600 群及びラタノプロスト群において、平均日中眼圧が 18mmHg 以下の被験者の割合が高かった（0.002% STN1012600 群 61%、ラタノプロスト群 70%）。STN1012600 点眼液のその他の濃度群の割合は、0.0005%群 43%、0.001%群 44%、0.003%群 33%と低かった。

(2) 重要な副次評価項目及び Visit 5 (Week 6) におけるその他の副次評価項目のプラセボ群との比較

1) 重要な副次評価項目：Visit 5 (Week 6) の規定された時刻（9:00、13:00 及び 17:00）における有効性評価眼の眼圧

Visit 5 (Week 6) における、4 つの濃度の STN1012600 群の各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の平均眼圧は、プラセボ群の該当する平均眼圧よりも統計的に有意に低かった（表 2.7.6.4-5）。p 値はすべて<0.0001 であり、各濃度の STN1012600 群とプラセボ群との 4 つの比較に伴う全体的な第一種の過誤率をコントロールするように調整した p 値も同様であった。各濃度の STN1012600 群それぞれの 3 つの測定時点における最小二乗平均の差（各濃度の STN1012600 群からプラセボ群を引いた値）は、-5.0～-3.7mmHg であった。

なお、以下に示す感度分析を行い、主解析結果の頑健性が確認された。

- PPS における Week 6 の眼圧の MMRM 法による解析結果（添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.2.2）
- FAS における共分散分析 (ANCOVA)（添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.2.3）
- PPS における ANCOVA（添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.2.4)

Confidential

表 2.7.6.4-5. Week 6 の眼圧の MMRM 法による解析結果（FAS、有効性評価眼）

Analysis Timepoint		Placebo (N=22)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)
9:00	n	20 (90.9%)	42 (97.7%)	43 (100.0%)	44 (100.0%)	44 (97.8%)
	LS Mean (SE)	23.2 (0.66)	19.0 (0.46)	18.5 (0.46)	18.7 (0.45)	18.7 (0.45)
	Difference (SE)		-4.1 (0.81)	-4.7 (0.81)	-4.5 (0.80)	-4.5 (0.80)
	95% CI of Difference		-5.7, -2.5	-6.3, -3.1	-6.1, -2.9	-6.1, -2.9
	P-Value		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
	Adj. P-Value*		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
13:00	n	20 (90.9%)	42 (97.7%)	43 (100.0%)	44 (100.0%)	44 (97.8%)
	LS Mean (SE)	22.2 (0.61)	18.2 (0.42)	17.9 (0.42)	17.3 (0.42)	17.5 (0.41)
	Difference (SE)		-3.9 (0.74)	-4.2 (0.74)	-4.9 (0.73)	-4.7 (0.73)
	95% CI of Difference		-5.4, -2.5	-5.7, -2.8	-6.3, -3.4	-6.1, -3.3
	P-Value		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
	Adj. P-Value*		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
17:00	n	20 (90.9%)	42 (97.7%)	43 (100.0%)	44 (100.0%)	44 (97.8%)
	LS Mean (SE)	21.6 (0.62)	17.8 (0.43)	17.9 (0.43)	16.6 (0.42)	17.4 (0.42)
	Difference (SE)		-3.8 (0.75)	-3.7 (0.75)	-5.0 (0.75)	-4.2 (0.75)
	95% CI of Difference		-5.3, -2.3	-5.2, -2.2	-6.5, -3.5	-5.7, -2.7
	P-Value		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
	Adj. P-Value*		<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

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

* Adjusted p-value is from Hochberg step-up procedure, which is to control the overall Type I error rate associated with the 4 comparisons between DE-126 each dose and placebo.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.2.1

2） Visit 5 (Week 6) におけるその他の副次評価項目のプラセボ群との比較

STN1012600 点眼液の 4 つの濃度すべてにおいて、3 時点(9:00、13:00、17:00)のベースラインからの眼圧変化量及び眼圧変化率はプラセボ群の該当する平均値よりも統計的に有意に低かった($P < 0.0001$)。

また、STN1012600 点眼液の 4 つの濃度すべてにおいて、3 つの平均日中眼圧評価項目（平均日中眼圧、ベースラインからの変化量、及びベースラインからの変化率）は、プラセボ群の該当する平均値よりも統計的に有意に低かった($P < 0.0001$)。

(3) その他の副次評価項目

1） 来院ごとの各時点における眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量及び眼圧変化率

各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の眼圧を表 2.7.6.4-4 に示した。

スクリーニング期及び治療期を通じて、3 時点（9:00、13:00 及び 17:00）にわたる平均眼圧は、1 日の中で遅い時間の方が低い傾向を示した。STN1012600 点眼液の 4 つの濃度いずれにおいても、投与後最初の来院である Week 1 よりプラセボに対する有意な眼圧下降作用が認められた。

眼圧値、ベースラインからの眼圧変化量及び眼圧変化率の治療群別の Week 6 までの経時変化を、平均値及び最小二乗平均値の両方で検討したところ、低濃度の 3 つの濃度 (0.0005%、0.001%、0.002%) では、ばらつきも認められたがおおむね用量依存的な眼圧下降作用を認めた。Week 1、Week 2、Week 6 にかけて、最高濃度である 0.003%の眼圧下降作用は、0.002%の効果と類似する傾向があったが、数値的には小さかった。Month 3 における 0.003%の眼圧下降作用は、数値的には低濃度群（0.0005%及び 0.001%）と同程度であったが、0.002% は 3 時点を通して最大の眼圧下降作用が認められ、その作用の大きさはラタノプロスト群と同程度であった。

Month 3 の 3 時点を通じ、0.002%は一貫して最大の眼圧下降作用が認められ、その効果の大きさはラタノプロスト群と同程度であった。

2） 来院ごとの平均日中眼圧、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

来院日ごとの平均日中眼圧の推移を図 2.7.6.4-3 に、来院日ごとの平均日中眼圧のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.4-4 に示した。

3 つの低濃度群（0.0005% STN1012600 群、0.001% STN1012600 群及び 0.002% STN1012600 群）は投与期を通じて、用量依存的な眼圧下降作用が認められた。最高濃度である 0.003% STN1012600 群の眼圧下降作用は、Week 1、Week 2 及び Week 6 では 0.002% STN1012600 群と同程度であったが、数値的には低かった（眼圧下降作用は少なかった）。Month 3 における 0.003% STN1012600 群の眼圧下降作用は、数値的には低濃度（0.0005% STN1012600 群及び 0.001% STN1012600 群）と同程度であった。0.002% STN1012600 群は Month 3 で一貫して眼圧下降作用が最も大きく、その効果の大きさはラタノプロスト群と同程度であった。

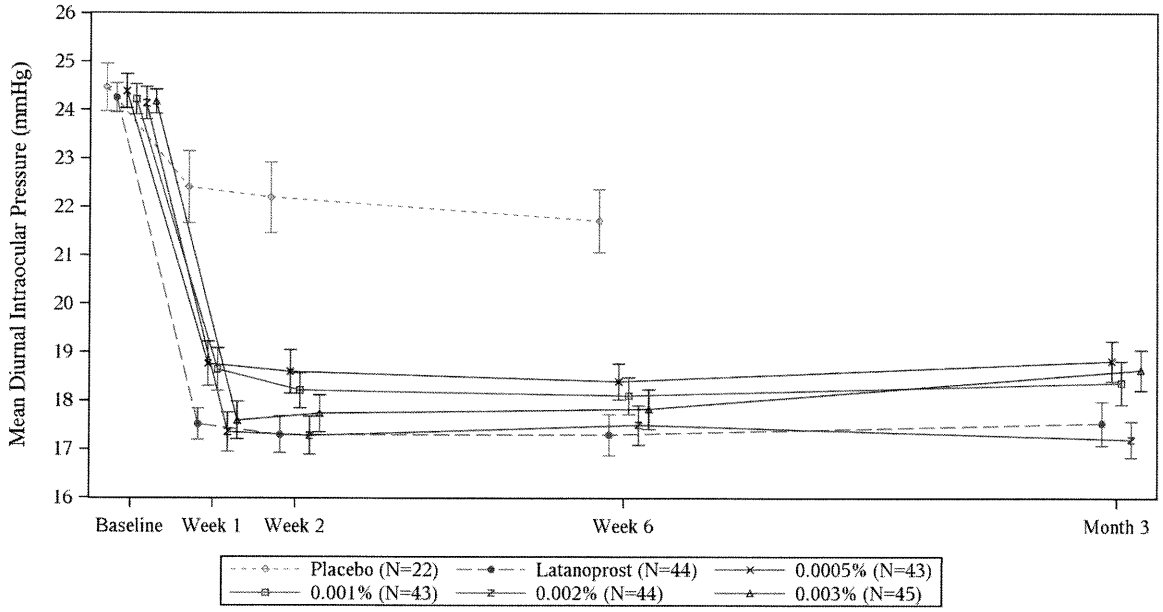


図 2.7.6.4-3.来院日ごとの平均日中眼圧の推移（有効性評価眼）

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Figure 14.2.5.1

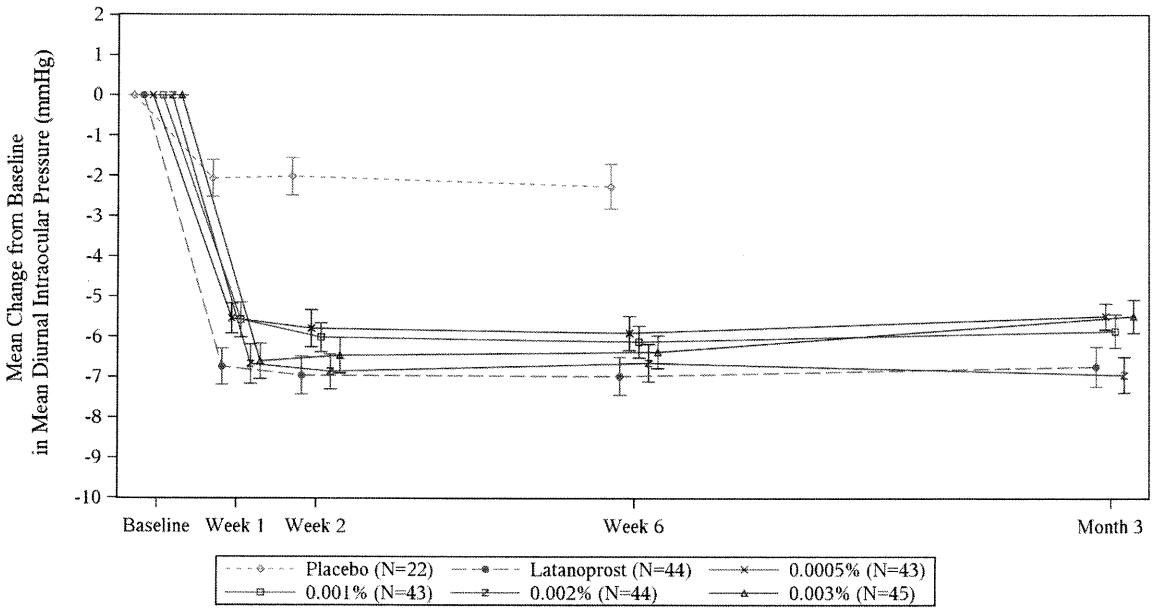


図 2.7.6.4-4.来院日ごとの平均日中眼圧のベースラインからの変化量の推移（有効性評価眼）

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Figure 14.2.5.2

3） 来院ごとの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上及び 30%以上の被験者の割合、及び平均日中眼圧が 18mmHg 以下の被験者の割合

Week 6 までの来院日ごとの平均日中眼圧下降率（20%以上、25%以上及び 30%以上）及び 18mmHg 以下の被験者の割合は、Week 1 からプラセボよりも全般的に統計的に有意に優れていた。

Week 6 までの来院日ごとの平均日中眼圧下降率（20%以上、25%以上及び 30%以上）及び 18mmHg 以下の被験者の割合は、2.7.6.4.2.4 章(1) 2)の iii)及び iv)に記述した。

（4） サブグループ解析

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。

このうち、Month 3 の平均日中眼圧のベースラインからの変化について、0.002% STN1012600 群とラタノプロスト群のサブグループ間の比較を要約した Forest Plot を図 2.7.6.4-5 に、各来院日における国別の平均日中眼圧を表 2.7.6.4-6、平均日中眼圧のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4-7 及び平均日中眼圧のベースラインからの変化率を表 2.7.6.4-8 に示した。

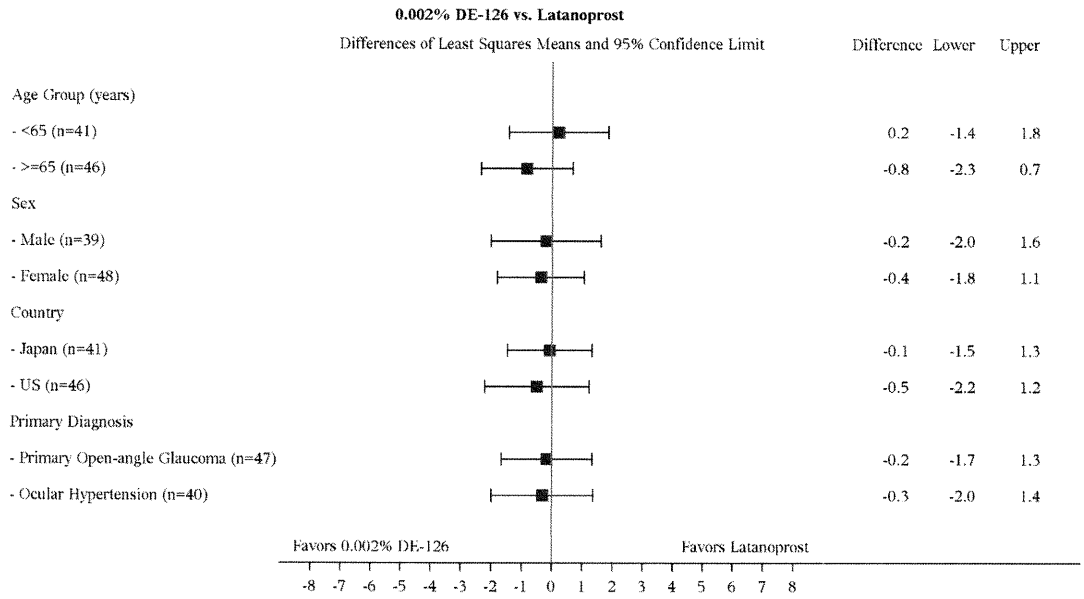


図 2.7.6.4-5. Forest Plot（有効性評価眼）

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Figure 14.2.7.2

表 2.7.6.4-6. 各来院日における国別の平均日中眼圧（有効性評価眼）

Country	Analysis Visit	Mean Diurnal IOP (mmHg)	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)
Japan	Baseline	n	11	21	20	20	21	21
		Mean	23.2	23.4	23.4	23.6	22.9	23.4
		(SD;	(1.06;	(1.79;	(1.21;	(1.97;	(0.84;	(1.78;
		SE)	0.32)	0.39)	0.27)	0.44)	0.18)	0.39)
		Median	23.2	22.7	23.0	23.0	22.7	23.0
		Min, Max	22.0, 25.0	22.0, 29.3	22.0, 27.2	22.0, 31.0	22.0, 25.0	22.0, 29.7
	Week 1	n	11	21	20	20	21	20
		Mean	21.1	17.7	17.7	18.3	17.4	17.5
		(SD;	(1.92;	(2.08;	(2.58;	(2.15;	(2.38;	(2.38;
		SE)	0.58)	0.45)	0.58)	0.48)	0.52)	0.53)
		Median	20.8	17.5	18.0	18.0	17.7	17.1
		Min, Max	18.2, 25.2	13.3, 22.2	12.8, 24.0	13.5, 22.8	11.0, 22.0	14.0, 24.0
	Week 2	n	11	21	20	20	21	20
		Mean	21.0	17.1	17.5	17.9	17.0	17.8
		(SD;	(2.12;	(2.05;	(2.69;	(1.92;	(2.26;	(2.43;
		SE)	0.64)	0.45)	0.60)	0.43)	0.49)	0.54)
		Median	20.5	17.3	17.2	17.8	16.7	17.2
		Min, Max	17.7, 24.7	12.7, 21.7	13.2, 23.5	15.0, 21.0	11.0, 20.7	14.0, 24.0

Country	Analysis Visit	Mean Diurnal IOP (mmHg)	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)
	Week 6	n	11	20	20	20	21	20
		Mean	21.1	16.4	18.0	17.7	16.9	17.3
		(SD;	(2.40;	(2.04;	(2.07;	(2.42;	(2.20;	(2.44;
		SE)	0.72)	0.46)	0.46)	0.54)	0.48)	0.55)
		Median	20.8	16.3	17.7	18.1	16.8	17.4
		Min, Max	17.7, 25.2	13.0, 20.3	14.7, 22.5	12.3, 21.0	10.7, 22.0	12.0, 21.3
	Month 3	n	11	20	20	20	21	18
		Mean	17.1	16.8	18.0	17.4	16.6	18.5
		(SD;	(2.47;	(2.18;	(2.16;	(2.19;	(2.27;	(2.67;
		SE)	0.75)	0.49)	0.48)	0.49)	0.50)	0.63)
		Median	17.3	17.0	17.8	18.1	16.3	19.2
		Min, Max	13.0, 21.7	13.0, 21.7	15.2, 23.8	13.3, 20.0	11.0, 21.2	14.0, 23.5
U.S.	Baseline	n	11	23	23	23	23	24
		Mean	25.7	25.1	25.2	24.8	25.3	24.8
		(SD;	(2.57;	(1.80;	(2.75;	(2.00;	(2.47;	(1.24;
		SE)	0.77)	0.37)	0.57)	0.42)	0.52)	0.25)
		Median	25.0	25.0	24.2	25.0	24.5	24.3
		Min, Max	23.0, 29.8	22.0, 28.7	22.0, 33.3	22.3, 29.7	22.3, 30.8	23.2, 27.8
	Week 1	n	11	23	22	23	22	24
		Mean	23.7	17.4	19.8	19.0	17.3	17.7
		(SD;	(4.25;	(2.19;	(2.97;	(3.42;	(2.91;	(2.80;
		SE)	1.28)	0.46)	0.63)	0.71)	0.62)	0.57)
		Median	22.7	17.5	19.6	18.7	17.3	17.5
		Min, Max	19.7, 32.3	13.2, 22.0	14.0, 25.0	13.0, 28.7	12.7, 23.3	11.7, 23.3
	Week 2	n	10	23	23	23	23	24
		Mean	23.5	17.5	19.6	18.5	17.6	17.7
		(SD;	(4.01;	(2.90;	(2.80;	(2.71;	(2.87;	(2.65;
		SE)	1.27)	0.61)	0.58)	0.56)	0.60)	0.54)
		Median	22.3	17.3	19.8	18.7	18.0	18.3
		Min, Max	19.3, 31.8	11.0, 26.2	13.0, 24.2	14.3, 24.7	11.7, 22.7	11.3, 21.7
	Week 6	n	9	23	22	23	23	24
		Mean	22.5	18.1	18.8	18.5	18.0	18.3
		(SD;	(3.40;	(3.18;	(2.66;	(2.57;	(3.02;	(2.87;
		SE)	1.13)	0.66)	0.57)	0.54)	0.63)	0.58)
		Median	22.3	18.0	18.0	17.7	18.7	18.0
		Min, Max	15.2, 26.8	13.5, 28.0	13.8, 23.0	14.7, 23.3	11.8, 23.7	12.0, 23.3
	Month 3	n	9	23	22	23	23	24
		Mean	19.3	18.2	19.5	19.2	17.8	18.7
		(SD;	(3.59;	(3.46;	(2.91;	(3.29;	(2.55;	(2.79;
		SE)	1.20)	0.72)	0.62)	0.69)	0.53)	0.57)

Country	Analysis Visit	Mean Diurnal IOP (mmHg)	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)
		Median	18.5	18.0	19.3	18.7	18.5	19.0
		Min, Max	13.0, 23.5	12.3, 28.0	14.3, 24.3	14.3, 29.0	12.0, 21.5	12.2, 23.3

* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.7.3

表 2.7.6.4-7. 各来院日における国別の平均日中眼圧のベースラインからの変化量（有効性評価眼）

Country	Analysis Visit	Change from Baseline (mmHg)	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)
Japan	Week 1	n	11	21	20	20	21	20
		Mean	-2.1	-5.7	-5.7	-5.3	-5.5	-6.0
		(SD;	(1.69;	(2.80;	(2.47;	(2.70;	(2.23;	(2.86;
		SE)	0.51)	0.61)	0.55)	0.60)	0.49)	0.64)
		Median	-2.0	-5.5	-5.3	-4.8	-5.0	-6.0
		Min, Max	-5.0, 0.2	-13.3, -0.5	-12.0, -0.3	-12.2, -0.8	-12.2, -2.0	-12.5, 1.0
	Week 2	n	11	21	20	20	21	20
		Mean	-2.2	-6.3	-6.0	-5.7	-6.0	-5.6
		(SD;	(1.82;	(2.61;	(2.54;	(2.44;	(2.16;	(3.12;
		SE)	0.55)	0.57)	0.57)	0.55)	0.47)	0.70)
		Median	-2.0	-6.3	-6.3	-5.8	-6.3	-5.7
		Min, Max	-4.3, 1.7	-13.7, -1.0	-11.7, -0.8	-11.2, -2.0	-12.2, -2.0	-13.2, 1.0
	Week 6	n	11	20	20	20	21	20
		Mean	-2.2	-6.9	-5.4	-5.9	-6.0	-6.1
		(SD;	(1.87;	(2.65;	(1.83;	(2.96;	(2.03;	(2.49;
		SE)	0.56)	0.59)	0.41)	0.66)	0.44)	0.56)
		Median	-1.8	-6.6	-5.3	-5.7	-5.8	-6.2
		Min, Max	-5.0, 0.7	-15.0, -2.3	-8.2, -1.5	-13.3, -1.7	-12.5, -3.0	-11.5, -2.7
	Month 3	n	11	20	20	20	21	18
		Mean	-6.1	-6.5	-5.4	-6.2	-6.3	-4.7
		(SD;	(2.68;	(2.61;	(1.93;	(2.68;	(2.20;	(2.30;
		SE)	0.81)	0.58)	0.43)	0.60)	0.48)	0.54)
		Median	-5.8	-6.3	-5.3	-5.4	-6.3	-4.2
		Min, Max	-10.7, -1.3	-13.0, -1.0	-9.2, -0.5	-12.3, -3.0	-12.2, -1.0	-8.7, -1.0
U.S.	Week 1	n	11	23	22	23	22	24
		Mean	-2.0	-7.7	-5.4	-5.8	-7.8	-7.1
		(SD;	(2.59;	(2.86;	(2.40;	(2.99;	(3.60;	(2.92;
		SE)	0.78)	0.60)	0.51)	0.62)	0.77)	0.60)
		Median	-2.8	-7.2	-4.7	-6.3	-8.1	-7.5
		Min, Max	-6.0, 2.5	-13.0, -2.8	-10.7, -2.0	-11.2, 0.3	-16.2, -2.0	-13.7, -2.0

Country	Analysis Visit	Change from Baseline (mmHg)	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)
	Week 2	n	10	23	23	23	23	24
		Mean	-1.8	-7.5	-5.7	-6.3	-7.7	-7.2
		(SD;	(2.54;	(3.49;	(3.43;	(2.28;	(3.21;	(2.64;
		SE)	0.80)	0.73)	0.72)	0.48)	0.67)	0.54)
		Median	-2.3	-7.0	-5.7	-6.0	-7.0	-7.0
		Min, Max	-4.8, 2.8	-17.7, 0.8	-15.7, -0.5	-9.8, -2.3	-16.3, -3.5	-13.3, -3.3
	Week 6	n	9	23	22	23	23	24
		Mean	-2.4	-7.0	-6.3	-6.3	-7.2	-6.6
		(SD;	(3.22;	(3.48;	(3.34;	(2.26;	(3.76;	(2.87;
		SE)	1.07)	0.73)	0.71)	0.47)	0.78)	0.59)
		Median	-2.0	-6.0	-6.0	-7.2	-6.3	-6.9
		Min, Max	-8.3, 1.8	-15.2, 2.7	-15.3, -1.5	-9.7, -1.7	-17.5, -3.2	-13.3, -2.7
	Month 3	n	9	23	22	23	23	24
		Mean	-5.6	-6.9	-5.6	-5.6	-7.5	-6.1
		(SD;	(2.75;	(3.75;	(2.31;	(2.77;	(3.48;	(2.81;
		SE)	0.92)	0.78)	0.49)	0.58)	0.72)	0.57)
		Median	-5.3	-6.8	-5.1	-6.2	-7.3	-5.8
		Min, Max	-10.5, -0.5	-14.3, 2.7	-11.7, -1.2	-9.7, 0.3	-17.3, -1.7	-13.2, -2.2

* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.8.3

表 2.7.6.4-8. 各来院日における国別の平均日中眼圧のベースラインからの変化率（有効性評価眼）

Country	Analysis Visit	Percent Change from Baseline (%)	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)
Japan	Week 1	n	11	21	20	20	21	20
		Mean	-9.1	-23.9	-24.5	-22.1	-24.0	-25.2
		(SD;	(7.10;	(10.52;	(10.19;	(9.88;	(9.73;	(10.79;
		SE)	2.14)	2.30)	2.28)	2.21)	2.12)	2.41)
		Median	-9.1	-24.1	-22.6	-21.0	-22.4	-26.7
		Min, Max	-21.6, 0.7	-45.5, -2.2	-48.3, -1.4	-47.4, -3.5	-52.5, -9.1	-42.1, 4.3
	Week 2	n	11	21	20	20	21	20
		Mean	-9.6	-26.8	-25.4	-23.9	-26.0	-23.6
		(SD;	(7.85;	(9.60;	(10.61;	(8.93;	(9.41;	(11.79;
		SE)	2.37)	2.09)	2.37)	2.00)	2.05)	2.64)
		Median	-9.1	-26.1	-26.7	-23.6	-26.4	-24.2
		Min, Max	-19.7, 7.2	-46.6, -4.4	-47.0, -3.4	-41.6, -8.8	-52.5, -9.1	-44.4, 4.3
	Week 6	n	11	20	20	20	21	20
		Mean	-9.4	-29.4	-23.2	-24.7	-26.3	-26.0

Confidential

Country	Analysis Visit	Percent Change from Baseline (%)	Placebo to 0.003%* (N=22)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)
		(SD; SE)	(8.15; 2.46)	(9.43; 2.11)	(7.70; 1.72)	(11.06; 2.47)	(8.78; 1.92)	(9.94; 2.22)
		Median	-8.2	-28.1	-22.6	-24.0	-25.2	-27.1
		Min, Max	-21.6, 2.9	-51.1, -10.3	-35.8, -6.3	-51.9, -7.5	-54.0, -12.0	-45.5, -11.1
	Month 3	n	11	20	20	20	21	18
		Mean	-26.3	-27.7	-23.1	-25.8	-27.6	-20.3
		(SD; SE)	(10.96; 3.31)	(9.83; 2.20)	(8.07; 1.80)	(9.88; 2.21)	(9.55; 2.08)	(10.12; 2.39)
		Median	-25.2	-26.5	-23.2	-23.4	-27.9	-17.8
		Min, Max	-45.1, -5.8	-44.3, -4.4	-36.9, -2.1	-44.8, -13.4	-52.5, -4.5	-38.2, -4.2
U.S.	Week 1	n	11	23	22	23	22	24
		Mean	-8.1	-30.4	-21.3	-23.5	-30.7	-28.6
		(SD; SE)	(9.41; 2.84)	(9.89; 2.06)	(8.96; 1.91)	(11.69; 2.44)	(12.27; 2.62)	(11.38; 2.32)
		Median	-11.7	-31.2	-19.7	-23.6	-29.6	-31.1
		Min, Max	-20.9, 8.6	-49.7, -11.6	-36.5, -7.9	-45.8, 1.3	-55.3, -8.7	-53.9, -8.3
	Week 2	n	10	23	23	23	23	24
		Mean	-7.5	-29.7	-21.9	-25.3	-30.2	-28.8
		(SD; SE)	(9.93; 3.14)	(12.27; 2.56)	(11.82; 2.46)	(9.01; 1.88)	(11.20; 2.34)	(10.47; 2.14)
		Median	-9.5	-30.4	-20.9	-25.9	-27.1	-27.9
		Min, Max	-19.3, 9.8	-61.6, 3.3	-47.0, -2.2	-38.6, -10.3	-53.0, -15.1	-52.6, -13.9
	Week 6	n	9	23	22	23	23	24
		Mean	-9.5	-27.7	-24.8	-25.5	-28.1	-26.4
		(SD; SE)	(13.01; 4.34)	(12.75; 2.66)	(11.15; 2.38)	(8.87; 1.85)	(12.37; 2.58)	(11.18; 2.28)
		Median	-7.4	-24.8	-23.4	-26.2	-22.4	-27.7
		Min, Max	-35.5, 7.3	-52.9, 10.5	-46.0, -6.6	-36.3, -6.7	-58.2, -12.5	-52.6, -10.6
	Month 3	n	9	23	22	23	23	24
		Mean	-22.8	-27.3	-22.1	-22.6	-29.2	-24.5
		(SD; SE)	(11.97; 3.99)	(14.01; 2.92)	(8.51; 1.81)	(10.92; 2.28)	(11.53; 2.40)	(11.12; 2.27)
		Median	-22.5	-27.1	-21.6	-25.3	-28.0	-22.8
		Min, Max	-44.7, -2.2	-52.9, 10.5	-39.3, -4.6	-37.7, 1.2	-56.2, -7.2	-52.0, -9.0

* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.2.9.3

(5) 有効性の結論

有効性の主要評価項目である各評価時期（9:00、13:00 及び 17:00）における Month 3 の眼圧値について、STN1012600 点眼液の 4 濃度群の平均値は数値的に 0.002%が最も良好であり、0.002% STN1012600 群の平均値はラタノプロスト群の平均値と同様であった。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。Month 3 の平均日中眼圧値、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。

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。

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。

2.7.6.4.2.5 安全性

(1) 有害事象の要約

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.4-9～表 2.7.6.4-11 に、有害事象一覧を表 2.7.6.4-12～表 2.7.6.4-14 に、重症度別の有害事象一覧を表 2.7.6.4-15 に示した。

1 件以上の有害事象を経験した被験者の割合は、4 つの STN1012600 濃度群及びラタノプロスト群で概ね同程度であり（範囲: 34%～51%）、国別（アメリカ及び日本）に分けて検討した場合も同様であった。大部分の有害事象は軽度であり、一部は中等度であった。

発現頻度の高かった有害事象は結膜充血であり、発現率は 10%以上であった。

STN1012600 群とラタノプロスト群では全般的に同程度の頻度であった（STN1012600 点眼液：14% [12%～20%]、ラタノプロスト点眼液：27%)。眼そう痒症は 0.003% STN1012600 群及びラタノプロスト群では 10%以上で発生したが、他の治療群では 10%未満であった（STN1012600 点眼液：4% [0%～11%]、ラタノプロスト点眼液：11%）。STN1012600 群の 4 群のいずれか、又はラタノプ

ロスト群で5%以上に発現したその他の有害事象（全群で10%未満）は、睫毛の成長、流涙増加、眼刺激、及び滴下投与部位痛であった。滴下投与部位痛（一般に治験薬の点眼時に灼熱感として報告）はSTN1012600群のみで報告された。その他の発現頻度の高かった有害事象はSTN1012600群及びラタノプロスト群のいずれにおいても報告され、特定の群又はSTN1012600点眼液の用量依存的な傾向は認められなかった。

眼局所の有害事象のうち、前述の事象よりも発現頻度が低いが、3例以上に認められたものは、結膜出血、眼の異物感、点状角膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、羞明、霧視、角膜生体染色陽性であった。

ラタノプロスト点眼液投与により発現する可能性のある色素沈着及び睫毛変化を反映する有害事象群について検討した（睫毛の成長、眼瞼色素沈着、睫毛剛毛化、虹彩色素過剰）ところ、これらの有害事象を1つ以上発現した被験者の割合は、STN1012600群とラタノプロスト群で同程度であり、STN1012600点眼液の用量依存的な傾向は認められなかった。

治験中止に至った有害事象は3例に認められ、その内訳は0.002% STN1012600群1例（結膜充血及び結膜浮腫）、0.003% STN1012600群1例（アレルギー性結膜炎）、ラタノプロスト群1例（突発性難聴）であった。

試験中に死亡例は認められず、重篤な有害事象が1件（左手脱力）認められたが、これはプラセボ投与中に発現したものであり、事象は消失し、被験者は試験を予定通り完了した。STN1012600点眼液に関連する重篤な有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.4-9. 有害事象の発現頻度

Subject IDs with Any	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
AE	5 (22.7%)	10 (50.0%)	22 (50.0%)	21 (48.8%)	19 (44.2%)	15 (34.1%)	23 (51.1%)	33 (50.8%)	88 (45.1%)
SAR	1 (4.5%)	4 (20.0%)	13 (29.5%)	9 (20.9%)	11 (25.6%)	9 (20.5%)	11 (24.4%)	15 (23.1%)	44 (22.6%)
Serious	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious SAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to Discontinuation from Study	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (2.3%)	1 (2.2%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ocular AE	3 (13.6%)	5 (25.0%)	18 (40.9%)	16 (37.2%)	14 (32.6%)	13 (29.5%)	18 (40.0%)	23 (35.4%)	66 (33.8%)
SAR	1 (4.5%)	4 (20.0%)	13 (29.5%)	9 (20.9%)	10 (23.3%)	9 (20.5%)	11 (24.4%)	15 (23.1%)	43 (22.1%)
Serious	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious SAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to Discontinuation from Study	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.2%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

Subject IDs with Any	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Non-Ocular AE	3 (13.6%)	6 (30.0%)	11 (25.0%)	10 (23.3%)	7 (16.3%)	5 (11.4%)	9 (20.0%)	15 (23.1%)	37 (19.0%)
SAR	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	2 (1.0%)
Serious	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious SAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to Discontinuation from Study	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Subjects are classified by actual treatment received.
* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3. "Placebo to 0.003% P1" column shows AEs reported through Week 6, and "Placebo to 0.003% P2" shows AEs reported after the switch.
** 0.003% Total summarizes columns "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
*** DE-126 Total summarizes columns "0.0005%", "0.001%", "0.002%", "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.1

表 2.7.6.4-10. 国別の有害事象の発現頻度 （日本）

Subject IDs with Any	Placebo to 0.003% P1* (N=11)	Placebo to 0.003% P2* (N=11)	0.005% Latanoprost (N=21)	0.0005% DE-126 (N=20)	0.001% DE-126 (N=20)	0.002% DE-126 (N=21)	0.003% DE-126 (N=21)	0.003% Total** (N=32)	DE-126 Total*** (N=93)
AE	1 (9.1%)	3 (27.3%)	9 (42.9%)	10 (50.0%)	8 (40.0%)	6 (28.6%)	15 (71.4%)	18 (56.3%)	42 (45.2%)
SAR	0	2 (18.2%)	5 (23.8%)	5 (25.0%)	5 (25.0%)	4 (19.0%)	6 (28.6%)	8 (25.0%)	22 (23.7%)
Serious	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious SAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to Discontinuation from Study	0	0	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (3.1%)	2 (2.2%)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ocular AE	0	3 (27.3%)	7 (33.3%)	7 (35.0%)	7 (35.0%)	6 (28.6%)	11 (52.4%)	14 (43.8%)	34 (36.6%)
SAR	0	2 (18.2%)	5 (23.8%)	5 (25.0%)	5 (25.0%)	4 (19.0%)	6 (28.6%)	8 (25.0%)	22 (23.7%)
Serious	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious SAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to Discontinuation from Study	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (3.1%)	2 (2.2%)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-Ocular AE	1 (9.1%)	1 (9.1%)	5 (23.8%)	4 (20.0%)	2 (10.0%)	1 (4.8%)	5 (23.8%)	6 (18.8%)	13 (14.0%)
SAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

Subject IDs with Any	Placebo to 0.003% P1* (N=11)	Placebo to 0.003% P2* (N=11)	0.005% Latanoprost (N=21)	0.0005% DE-126 (N=20)	0.001% DE-126 (N=20)	0.002% DE-126 (N=21)	0.003% DE-126 (N=21)	0.003% Total** (N=32)	DE-126 Total*** (N=93)
Serious SAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to Discontinuation from Study	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Subjects are classified by actual treatment received.
* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3. "Placebo to 0.003% P1" column shows AEs reported through Week 6, and "Placebo to 0.003% P2" shows AEs reported after the switch.
** 0.003% Total summarizes columns "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
*** DE-126 Total summarizes columns "0.0005%", "0.001%", "0.002%", "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.2

表 2.7.6.4-11. 国別の有害事象の発現頻度 （アメリカ）

Subject IDs with Any	Placebo to 0.003% P1* (N=11)	Placebo to 0.003% P2* (N=9)	0.005% Latanoprost (N=23)	0.0005% DE-126 (N=23)	0.001% DE-126 (N=23)	0.002% DE-126 (N=23)	0.003% DE-126 (N=24)	0.003% Total** (N=33)	DE-126 Total*** (N=102)
AE	4 (36.4%)	7 (77.8%)	13 (56.5%)	11 (47.8%)	11 (47.8%)	9 (39.1%)	8 (33.3%)	15 (45.5%)	46 (45.1%)
SAR	1 (9.1%)	2 (22.2%)	8 (34.8%)	4 (17.4%)	6 (26.1%)	5 (21.7%)	5 (20.8%)	7 (21.2%)	22 (21.6%)
Serious	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious SAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to Discontinuation from Study	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ocular AE	3 (27.3%)	2 (22.2%)	11 (47.8%)	9 (39.1%)	7 (30.4%)	7 (30.4%)	7 (29.2%)	9 (27.3%)	32 (31.4%)
SAR	1 (9.1%)	2 (22.2%)	8 (34.8%)	4 (17.4%)	5 (21.7%)	5 (21.7%)	5 (20.8%)	7 (21.2%)	21 (20.6%)
Serious	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious SAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leading to Discontinuation from Study	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-Ocular AE	2 (18.2%)	5 (55.6%)	6 (26.1%)	6 (26.1%)	5 (21.7%)	4 (17.4%)	4 (16.7%)	9 (27.3%)	24 (23.5%)
SAR	0	0	0	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0	0	2 (2.0%)
Serious	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious SAR	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

Subject IDs with Any	Placebo to 0.003% P1* (N=11)	Placebo to 0.003% P2* (N=9)	0.005% Latanoprost (N=23)	0.0005% DE-126 (N=23)	0.001% DE-126 (N=23)	0.002% DE-126 (N=23)	0.003% DE-126 (N=24)	0.003% Total** (N=33)	DE-126 Total*** (N=102)
Leading to Discontinuation from Study	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Subjects are classified by actual treatment received.
* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3. "Placebo to 0.003% P1" column shows AEs reported through Week 6, and "Placebo to 0.003% P2" shows AEs reported after the switch.
** 0.003% Total summarizes columns "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
*** DE-126 Total summarizes columns "0.0005%", "0.001%", "0.002%", "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.1.3

表 2.7.6.4-12. 有害事象一覧

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Subjects with Any AE	5 (22.7%)	10 (50.0%)	22 (50.0%)	21 (48.8%)	19 (44.2%)	15 (34.1%)	23 (51.1%)	33 (50.8%)	88 (45.1%)
Eye disorders	2 (9.1%)	5 (25.0%)	17 (38.6%)	15 (34.9%)	14 (32.6%)	12 (27.3%)	18 (40.0%)	23 (35.4%)	64 (32.8%)
Conjunctival hyperaemia	0	2 (10.0%)	12 (27.3%)	5 (11.6%)	5 (11.6%)	9 (20.5%)	7 (15.6%)	9 (13.8%)	28 (14.4%)
Eye pruritus	0	0	5 (11.4%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	0	5 (11.1%)	5 (7.7%)	8 (4.1%)
Growth of eyelashes	0	1 (5.0%)	2 (4.5%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)	0	0	1 (1.5%)	6 (3.1%)
Conjunctival haemorrhage	0	0	0	2 (4.7%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.2%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)
Foreign body sensation in eyes	0	0	1 (2.3%)	2 (4.7%)	0	1 (2.3%)	2 (4.4%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
Punctate keratitis	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	1 (2.2%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)
Blepharitis	0	0	0	2 (4.7%)	0	1 (2.3%)	0	0	3 (1.5%)
Dry eye	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	2 (4.4%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
Eye irritation	1 (4.5%)	0	2 (4.5%)	0	3 (7.0%)	0	0	0	3 (1.5%)
Lacrimation increased	0	1 (5.0%)	3 (6.8%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	1 (1.5%)	3 (1.5%)
Photophobia	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	2 (4.4%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
Vision blurred	0	0	0	0	2 (4.7%)	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
Cataract	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	2 (3.1%)	2 (1.0%)

Confidential

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Blepharal pigmentation	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Chalazion	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Conjunctivitis allergic	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Corneal hypertrophy	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Erythema of eyelid	1 (4.5%)	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eye discharge	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eye pain	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Eyelash thickening	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Eyelid oedema	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Iris hyperpigmentation	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Iritis	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Keratitis	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Metamorphopsia	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Ocular hyperaemia	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Scintillating scotoma	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Visual acuity reduced	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Vitreous detachment	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Asthenopia	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	1 (4.5%)	4 (20.0%)	7 (15.9%)	4 (9.3%)	6 (14.0%)	2 (4.5%)	4 (8.9%)	8 (12.3%)	20 (10.3%)
Viral upper respiratory tract infection	1 (4.5%)	0	1 (2.3%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	2 (4.4%)	2 (3.1%)	8 (4.1%)
Upper respiratory tract infection	0	1 (5.0%)	2 (4.5%)	1 (2.3%)	2 (4.7%)	0	1 (2.2%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
Sinusitis	0	3 (15.0%)	1 (2.3%)	0	0	0	0	3 (4.6%)	3 (1.5%)
Alveolar osteitis	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Confidential

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Bronchitis	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Cystitis	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Influenza	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Pharyngitis streptococcal	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Urinary tract infection	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Cellulitis	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Investigations	2 (9.1%)	1 (5.0%)	0	4 (9.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.4%)	3 (4.6%)	9 (4.6%)
Vital dye staining cornea present	1 (4.5%)	0	0	2 (4.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
Blood potassium increased	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Blood pressure diastolic decreased	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Blood pressure diastolic increased	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Blood pressure systolic increased	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Blood triglycerides increased	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eosinophil count increased	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Glucose urine present	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Hepatic enzyme increased	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Protein urine present	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Computerised tomogram abnormal	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	1 (4.5%)	1 (5.0%)	0	0	1 (2.3%)	3 (6.8%)	1 (2.2%)	2 (3.1%)	6 (3.1%)

Confidential

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Instillation site pain	0	0	0	0	1 (2.3%)	3 (6.8%)	1 (2.2%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)
Instillation site pruritus	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Pyrexia	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Cyst	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	1 (4.5%)	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.4%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
Headache	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	2 (1.0%)
Cervicobrachial syndrome	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Dysgeusia	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Parkinson's disease	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Carotid arteriosclerosis	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dizziness	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	2 (4.5%)	2 (4.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
Laceration	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Lip injury	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Radius fracture	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Fall	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Procedural pain	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.2%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
Hypertonic bladder	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Urinary retention	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.2%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
Hypertrichosis	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Skin lesion	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Urticaria	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (9.1%)	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	2 (1.0%)
Arthralgia	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Osteoporosis	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Back pain	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscular weakness	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	2 (3.1%)	2 (1.0%)
Hypotension	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Phlebitis	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Cardiac disorders	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiomegaly	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Sudden hearing loss	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	2 (9.1%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0

Confidential

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Constipation	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Haematochezia	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0

Any subject who experienced multiple AEs within a system organ class or preferred term is counted only once for that system organ class or preferred term.
Subjects are classified by actual treatment received.
AE are coded using MedDRA Version 20.0.
* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3. "Placebo to 0.003% P1" column shows AEs reported through Week 6, and "Placebo to 0.003% P2" shows AEs reported after the switch.** 0.003% Total summarizes columns "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
*** DE-126 Total summarizes columns "0.0005%", "0.001%", "0.002%", "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6.4-13. 国別の有害事象一覧（日本）

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=11)	Placebo to 0.003% P2* (N=11)	0.005% Latanoprost (N=21)	0.0005% DE-126 (N=20)	0.001% DE-126 (N=20)	0.002% DE-126 (N=21)	0.003% DE-126 (N=21)	0.003% Total** (N=32)	DE-126 Total*** (N=93)
Subjects with Any AE	1 (9.1%)	3 (27.3%)	9 (42.9%)	10 (50.0%)	8 (40.0%)	6 (28.6%)	15 (71.4%)	18 (56.3%)	42 (45.2%)
Eye disorders	0	3 (27.3%)	7 (33.3%)	7 (35.0%)	7 (35.0%)	6 (28.6%)	11 (52.4%)	14 (43.8%)	34 (36.6%)
Conjunctival hyperaemia	0	1 (9.1%)	4 (19.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	5 (23.8%)	4 (19.0%)	5 (15.6%)	15 (16.1%)
Eye pruritus	0	0	3 (14.3%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	3 (14.3%)	3 (9.4%)	5 (5.4%)
Punctate keratitis	0	0	1 (4.8%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	4 (4.3%)
Conjunctival haemorrhage	0	0	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	3 (3.2%)
Growth of eyelashes	0	1 (9.1%)	0	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	1 (3.1%)	3 (3.2%)
Dry eye	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (3.1%)	2 (2.2%)
Foreign body sensation in eyes	0	0	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	2 (2.2%)
Blepharal pigmentation	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.1%)
Blepharitis	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.1%)
Cataract	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Chalazion	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (1.1%)
Conjunctivitis allergic	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Corneal hypertrophy	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Eye discharge	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (1.1%)
Eye irritation	0	0	1 (4.8%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (1.1%)

Confidential

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=11)	Placebo to 0.003% P2* (N=11)	0.005% Latanoprost (N=21)	0.0005% DE-126 (N=20)	0.001% DE-126 (N=20)	0.002% DE-126 (N=21)	0.003% DE-126 (N=21)	0.003% Total** (N=32)	DE-126 Total*** (N=93)
Eyelid oedema	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Keratitis	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Scintillating scotoma	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Vision blurred	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (1.1%)
Lacrimation increased	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	0	0	2 (9.5%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	2 (6.3%)	8 (8.6%)
Viral upper respiratory tract infection	0	0	1 (4.8%)	3 (15.0%)	1 (5.0%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (3.1%)	6 (6.5%)
Cystitis	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Influenza	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (1.1%)
Rhinitis	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
Investigations	0	1 (9.1%)	0	1 (5.0%)	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (6.3%)	4 (4.3%)
Blood potassium increased	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	0	1 (1.1%)
Blood triglycerides increased	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (1.1%)
Eosinophil count increased	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Hepatic enzyme increased	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Nervous system disorders	0	0	0	0	0	0	2 (9.5%)	2 (6.3%)	2 (2.2%)
Cervicobrachial syndrome	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Parkinson's disease	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Radius fracture	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Fall	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Renal and urinary disorders	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Hypertonic bladder	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Hypertrichosis	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Vascular disorders	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)
Hypotension	0	0	0	0	0	0	1 (4.8%)	1 (3.1%)	1 (1.1%)

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=11)	Placebo to 0.003% P2* (N=11)	0.005% Latanoprost (N=21)	0.0005% DE-126 (N=20)	0.001% DE-126 (N=20)	0.002% DE-126 (N=21)	0.003% DE-126 (N=21)	0.003% Total** (N=32)	DE-126 Total*** (N=93)
Ear and labyrinth disorders	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
Sudden hearing loss	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	0

Any subject who experienced multiple AEs within a system organ class or preferred term is counted only once for that system organ class or preferred term.
Subjects are classified by actual treatment received.
AE are coded using MedDRA Version 20.0.
* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3. "Placebo to 0.003% P1" column shows AEs reported through Week 6, and "Placebo to 0.003% P2" shows AEs reported after the switch.** 0.003% Total summarizes columns "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
*** DE-126 Total summarizes columns "0.0005%", "0.001%", "0.002%", "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.2

表 2.7.6.4-14. 国別の有害事象一覧（アメリカ）

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=11)	Placebo to 0.003% P2* (N=9)	0.005% Latanoprost (N=23)	0.0005% DE-126 (N=23)	0.001% DE-126 (N=23)	0.002% DE-126 (N=23)	0.003% DE-126 (N=24)	0.003% Total** (N=33)	DE-126 Total*** (N=102)
Subjects with Any AE	4 (36.4%)	7 (77.8%)	13 (56.5%)	11 (47.8%)	11 (47.8%)	9 (39.1%)	8 (33.3%)	15 (45.5%)	46 (45.1%)
Eye disorders	2 (18.2%)	2 (22.2%)	10 (43.5%)	8 (34.8%)	7 (30.4%)	6 (26.1%)	7 (29.2%)	9 (27.3%)	30 (29.4%)
Conjunctival hyperaemia	0	1 (11.1%)	8 (34.8%)	2 (8.7%)	3 (13.0%)	4 (17.4%)	3 (12.5%)	4 (12.1%)	13 (12.7%)
Eye pruritus	0	0	2 (8.7%)	1 (4.3%)	0	0	2 (8.3%)	2 (6.1%)	3 (2.9%)
Foreign body sensation in eyes	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (4.3%)	1 (4.2%)	1 (3.0%)	3 (2.9%)
Growth of eyelashes	0	0	2 (8.7%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)	0	0	0	3 (2.9%)
Lacrimation increased	0	1 (11.1%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0	0	1 (3.0%)	3 (2.9%)
Photophobia	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	2 (8.3%)	2 (6.1%)	3 (2.9%)
Blepharitis	0	0	0	2 (8.7%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
Conjunctival haemorrhage	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (4.3%)	0	0	2 (2.0%)
Eye irritation	1 (9.1%)	0	1 (4.3%)	0	2 (8.7%)	0	0	0	2 (2.0%)
Vision blurred	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	2 (2.0%)
Cataract	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Dry eye	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	1 (1.0%)

Confidential

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=11)	Placebo to 0.003% P2* (N=9)	0.005% Latanoprost (N=23)	0.0005% DE-126 (N=23)	0.001% DE-126 (N=23)	0.002% DE-126 (N=23)	0.003% DE-126 (N=24)	0.003% Total** (N=33)	DE-126 Total*** (N=102)
Erythema of eyelid	1 (9.1%)	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Eye pain	0	0	1 (4.3%)	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Eyelash thickening	0	0	1 (4.3%)	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Iris hyperpigmentation	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Iritis	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	1 (1.0%)
Metamorphopsia	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Ocular hyperaemia	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Punctate keratitis	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	1 (1.0%)
Visual acuity reduced	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Vitreous detachment	0	0	1 (4.3%)	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Asthenopia	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	1 (9.1%)	4 (44.4%)	5 (21.7%)	1 (4.3%)	4 (17.4%)	1 (4.3%)	2 (8.3%)	6 (18.2%)	12 (11.8%)
Upper respiratory tract infection	0	1 (11.1%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)	0	1 (4.2%)	2 (6.1%)	5 (4.9%)
Sinusitis	0	3 (33.3%)	1 (4.3%)	0	0	0	0	3 (9.1%)	3 (2.9%)
Viral upper respiratory tract infection	1 (9.1%)	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	2 (2.0%)
Alveolar osteitis	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Bronchitis	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Pharyngitis streptococcal	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	1 (1.0%)
Urinary tract infection	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Cellulitis	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	1 (9.1%)	1 (11.1%)	0	0	1 (4.3%)	3 (13.0%)	1 (4.2%)	2 (6.1%)	6 (5.9%)
Instillation site pain	0	0	0	0	1 (4.3%)	3 (13.0%)	1 (4.2%)	1 (3.0%)	5 (4.9%)
Instillation site pruritus	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Pyrexia	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Cyst	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	2 (18.2%)	0	0	3 (13.0%)	1 (4.3%)	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	5 (4.9%)
Vital dye staining cornea present	1 (9.1%)	0	0	2 (8.7%)	0	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	3 (2.9%)

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=11)	Placebo to 0.003% P2* (N=9)	0.005% Latanoprost (N=23)	0.0005% DE-126 (N=23)	0.001% DE-126 (N=23)	0.002% DE-126 (N=23)	0.003% DE-126 (N=24)	0.003% Total** (N=33)	DE-126 Total*** (N=102)
Blood pressure diastolic decreased	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Blood pressure diastolic increased	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Blood pressure systolic increased	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Glucose urine present	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Protein urine present	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Computerised tomogram abnormal	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	1 (9.1%)	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0	0	3 (2.9%)
Headache	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (4.3%)	0	0	2 (2.0%)
Dysgeusia	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Carotid arteriosclerosis	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dizziness	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (4.3%)	2 (8.7%)	0	0	0	0	2 (2.0%)
Laceration	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Lip injury	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Procedural pain	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (18.2%)	0	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)	0	0	0	2 (2.0%)
Arthralgia	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (1.0%)
Osteoporosis	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Back pain	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscular weakness	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	1 (4.2%)	1 (3.0%)	2 (2.0%)
Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	1 (4.2%)	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Urinary retention	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	1 (1.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (11.1%)	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (3.0%)	2 (2.0%)
Skin lesion	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Urticaria	0	0	0	0	0	1 (4.3%)	0	0	1 (1.0%)

System organ class Preferred term	Placebo to 0.003% P1* (N=11)	Placebo to 0.003% P2* (N=9)	0.005% Latanoprost (N=23)	0.0005% DE-126 (N=23)	0.001% DE-126 (N=23)	0.002% DE-126 (N=23)	0.003% DE-126 (N=24)	0.003% Total** (N=33)	DE-126 Total*** (N=102)
Vascular disorders	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Phlebitis	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)
Cardiac disorders	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiomegaly	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (9.1%)	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0
Haematochezia	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	0	0	1 (4.3%)	0	0	0	0	0	0

Any subject who experienced multiple AEs within a system organ class or preferred term is counted only once for that system organ class or preferred term.
Subjects are classified by actual treatment received.
AE are coded using MedDRA Version 20.0.
* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3. "Placebo to 0.003% P1" column shows AEs reported through Week 6, and "Placebo to 0.003% P2" shows AEs reported after the switch.** 0.003% Total summarizes columns "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
*** DE-126 Total summarizes columns "0.0005%", "0.001%", "0.002%", "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2.3

表 2.7.6.4-15. 重症度別の有害事象一覧

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Subjects with Any AE	5 (22.7%)	10 (50.0%)	22 (50.0%)	21 (48.8%)	19 (44.2%)	15 (34.1%)	23 (51.1%)	33 (50.8%)	88 (45.1%)
Eye disorders	2 (9.1%)	5 (25.0%)	17 (38.6%)	15 (34.9%)	14 (32.6%)	12 (27.3%)	18 (40.0%)	23 (35.4%)	64 (32.8%)
Conjunctival hyperaemia	0	2 (10.0%)	12 (27.3%)	5 (11.6%)	5 (11.6%)	9 (20.5%)	7 (15.6%)	9 (13.8%)	28 (14.4%)
Mild	0	2 (10.0%)	12 (27.3%)	4 (9.3%)	5 (11.6%)	8 (18.2%)	7 (15.6%)	9 (13.8%)	26 (13.3%)
Moderate	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	2 (1.0%)
Eye pruritus	0	0	5 (11.4%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	0	5 (11.1%)	5 (7.7%)	8 (4.1%)
Mild	0	0	5 (11.4%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	0	4 (8.9%)	4 (6.2%)	7 (3.6%)

Confidential

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Moderate	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Growth of eyelashes	0	1 (5.0%)	2 (4.5%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)	0	0	1 (1.5%)	6 (3.1%)
Mild	0	1 (5.0%)	2 (4.5%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)	0	0	1 (1.5%)	6 (3.1%)
Conjunctival haemorrhage	0	0	0	2 (4.7%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.2%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)
Mild	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
Moderate	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	2 (1.0%)
Foreign body sensation in eyes	0	0	1 (2.3%)	2 (4.7%)	0	1 (2.3%)	2 (4.4%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
Mild	0	0	1 (2.3%)	2 (4.7%)	0	1 (2.3%)	2 (4.4%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
Punctate keratitis	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	1 (2.2%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)
Mild	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	1 (2.2%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)
Blepharitis	0	0	0	2 (4.7%)	0	1 (2.3%)	0	0	3 (1.5%)
Mild	0	0	0	2 (4.7%)	0	1 (2.3%)	0	0	3 (1.5%)
Dry eye	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	2 (4.4%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
Mild	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	2 (4.4%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
Eye irritation	1 (4.5%)	0	2 (4.5%)	0	3 (7.0%)	0	0	0	3 (1.5%)
Mild	1 (4.5%)	0	2 (4.5%)	0	3 (7.0%)	0	0	0	3 (1.5%)
Lacrimation increased	0	1 (5.0%)	3 (6.8%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	1 (1.5%)	3 (1.5%)
Mild	0	1 (5.0%)	3 (6.8%)	1 (2.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	2 (1.0%)
Moderate	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Photophobia	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	2 (4.4%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	2 (1.0%)
Vision blurred	0	0	0	0	2 (4.7%)	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
Mild	0	0	0	0	2 (4.7%)	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
Cataract	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	2 (3.1%)	2 (1.0%)
Mild	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Blepharal pigmentation	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Chalazion	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Conjunctivitis allergic	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Corneal hypertrophy	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Erythema of eyelid	1 (4.5%)	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	1 (4.5%)	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eye discharge	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

Confidential

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Eye pain	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Eyelash thickening	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Eyelid oedema	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Iris hyperpigmentation	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Iritis	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Keratitis	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Metamorphopsia	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Ocular hyperaemia	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Scintillating scotoma	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Visual acuity reduced	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Vitreous detachment	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Asthenopia	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	1 (4.5%)	4 (20.0%)	7 (15.9%)	4 (9.3%)	6 (14.0%)	2 (4.5%)	4 (8.9%)	8 (12.3%)	20 (10.3%)
Viral upper respiratory tract infection	1 (4.5%)	0	1 (2.3%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	2 (4.4%)	2 (3.1%)	8 (4.1%)
Mild	0	0	1 (2.3%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.4%)	2 (3.1%)	6 (3.1%)
Moderate	1 (4.5%)	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	2 (1.0%)
Upper respiratory tract infection	0	1 (5.0%)	2 (4.5%)	1 (2.3%)	2 (4.7%)	0	1 (2.2%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
Mild	0	1 (5.0%)	0	1 (2.3%)	0	0	1 (2.2%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
Moderate	0	0	2 (4.5%)	0	2 (4.7%)	0	0	0	2 (1.0%)
Sinusitis	0	3 (15.0%)	1 (2.3%)	0	0	0	0	3 (4.6%)	3 (1.5%)
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	3 (15.0%)	0	0	0	0	0	3 (4.6%)	3 (1.5%)
Alveolar osteitis	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Moderate	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Bronchitis	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Cystitis	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Influenza	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Pharyngitis streptococcal	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Urinary tract infection	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Cellulitis	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Investigations	2 (9.1%)	1 (5.0%)	0	4 (9.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.4%)	3 (4.6%)	9 (4.6%)
Vital dye staining cornea present	1 (4.5%)	0	0	2 (4.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
Mild	1 (4.5%)	0	0	2 (4.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
Blood potassium increased	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Blood pressure diastolic decreased	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Mild	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Blood pressure diastolic increased	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Blood pressure systolic increased	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Blood triglycerides increased	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Eosinophil count increased	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Glucose urine present	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Hepatic enzyme increased	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Protein urine present	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Computerised tomogram abnormal	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mild	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mild	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
General disorders and administration site conditions	1 (4.5%)	1 (5.0%)	0	0	1 (2.3%)	3 (6.8%)	1 (2.2%)	2 (3.1%)	6 (3.1%)
Instillation site pain	0	0	0	0	1 (2.3%)	3 (6.8%)	1 (2.2%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)
Mild	0	0	0	0	1 (2.3%)	3 (6.8%)	1 (2.2%)	1 (1.5%)	5 (2.6%)
Instillation site pruritus	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Pyrexia	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Cyst	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mild	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	1 (4.5%)	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.4%)	2 (3.1%)	5 (2.6%)
Headache	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	2 (1.0%)
Mild	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	2 (1.0%)
Cervicobrachial syndrome	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Dysgeusia	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Parkinson's disease	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Carotid arteriosclerosis	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mild	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Dizziness	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	2 (4.5%)	2 (4.7%)	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	3 (1.5%)
Laceration	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Lip injury	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Radius fracture	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Fall	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Procedural pain	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.2%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
Hypertonic bladder	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Moderate	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)

Confidential

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Urinary retention	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (5.0%)	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.2%)	2 (3.1%)	3 (1.5%)
Hypertrichosis	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Skin lesion	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Moderate	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Urticaria	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (9.1%)	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	2 (1.0%)
Arthralgia	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	1 (0.5%)
Osteoporosis	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (0.5%)
Back pain	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscular weakness	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mild	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0

Confidential

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Vascular disorders	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	1 (2.2%)	2 (3.1%)	2 (1.0%)
Hypotension	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Phlebitis	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Moderate	0	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	1 (2.2%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Cardiac disorders	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiomegaly	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mild	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Sudden hearing loss	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	2 (9.1%)	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Constipation	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Haematochezia	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	1 (4.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Confidential

System organ class Preferred term Maximum severity	Placebo to 0.003% P1* (N=22)	Placebo to 0.003% P2* (N=20)	0.005% Latanoprost (N=44)	0.0005% DE-126 (N=43)	0.001% DE-126 (N=43)	0.002% DE-126 (N=44)	0.003% DE-126 (N=45)	0.003% Total** (N=65)	DE-126 Total*** (N=195)
Nausea	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0
Mild	0	0	1 (2.3%)	0	0	0	0	0	0

Any subject who experienced multiple AEs within a system organ class or preferred term is counted only once for that system organ class or preferred term, at the maximum severity.
Subjects are classified by actual treatment received.
AE are coded using MedDRA Version 20.0.
* Placebo to 0.003% arm received placebo by Week 6, then 0.003% DE-126 from Week 6 to Month 3. "Placebo to 0.003% P1" column shows AEs reported through Week 6, and "Placebo to 0.003% P2" shows AEs reported after the switch.** 0.003% Total summarizes columns "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
*** DE-126 Total summarizes columns "0.0005%", "0.001%", "0.002%", "0.003%" and "Placebo to 0.003% P2".
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.3

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。

1 例でプラセボ投与中に軽度の左手脱力（PT: 筋力低下）の重篤な有害事象が発現したが、発現日に消失し、治験薬との因果関係なしと判定された。被験者は試験を予定通り完了した。以下に簡潔な記述を示す。

·左手脱力（PT: 筋力低下）、関連なし：

76 歳白人女性（被験者番号 840295-1131、プラセボ点眼液／0.003% STN1012600 群）は、Day 13 に左手脱力及び胸痛（既往歴）の再発のため救急治療室に来院した（被験者はこの時点でプラセボ投与）。検査を実施したが、この時点では診断は下されなかった。軽度の左手脱力は発現日と同日に消失し、治験薬との因果関係なしと判定された。被験者は試験を予定通り完了した。

(3) 他の重要な有害事象

治験中止に至った有害事象は、STN1012600 群 2 例、ラタノプロスト群 1 例の計 3 例に認められた。0.002% STN1012600 群の 1 例に結膜充血及び結膜浮腫、0.003% STN1012600 群の 1 例にアレルギー性結膜炎、ラタノプロスト群の 1 例に突発性難聴が認められた。これらの治験中止に至った有害事象は、いずれも最終観察時に回復又は軽快した。アレルギー性結膜炎（0.003% STN1012600 群）は治験薬との因果関係ありと判定され、その他の有害事象は治験薬との因果関係なしと判定された。簡潔な記述を以下に示す。

·突発性難聴、関連なし：

日本の 70 歳のアジア人女性（被験者番号 392306-1119、ラタノプロスト群）は、Day 38 に突発性難聴を経験した（重症度:軽度）。治験薬投与中止。突発性難聴はアデノシン三リン酸二ナトリウム塩、ビタミン B12 及びプレドニゾロンで治療され、Day 44 に試験を中止した。有害事象は継続中であり、転帰は軽快と判定された。有害事象は治験薬との因果関係なしと判定された。

·結膜充血及び結膜浮腫、関連なし：

日本の 68 歳のアジア人男性（被験者番号 392326-1201、0.002% STN1012600 群）は、Day 61 に結膜充血（重症度:中等度）を発現し、治験薬は中止された。結膜充血に対してフルオロメトロン、オフロキサシンによる治療が行われた。Day 64 に結膜浮腫（PT：結膜浮腫、重症度：軽度）が発現

し、Day 71 に治験を中止した。結膜浮腫は消失し、結膜充血は軽快した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。細隙灯顕微鏡検査による結膜充血スコアは、スクリーニングから Day 43 まで認められず、Day 64 に中等度、Day 71 には軽度であった。結膜浮腫スコアは、スクリーニングから Day 43 までは認められず、Day 64 に軽度であり、Day 71 には認められなかった。

・アレルギー性結膜炎、関連あり：

日本の 41 歳のアジア人女性（被験者番号 392314-1237、0.003% STN1012600 群）は、Day 3 に両眼にアレルギー性結膜炎（重症度:中等度）が発現した。治験薬は中止され、アレルギー性結膜炎はフルオロメトロン及びオロパタジン塩酸塩で治療された。同症例は Day 8 に治験中止した。アレルギー性結膜炎は継続中であったが、軽快した。本症例は、合併症として両眼のドライアイ及び季節性アレルギーを有していた。細隙灯顕微鏡検査による有効性評価眼の結膜充血の重症度スコアは、スクリーニング時及びベースライン時では軽度、Day 5 では中等度、Day 8 では軽度であり、他眼のスコアはスクリーニング時及びベースライン時ではいずれも認められず、Day 5 では中等度、Day 8 では軽度であった。スクリーニング時及びベースライン時の両眼の眼瞼充血及び眼瞼浮腫は認められず、Day 5 及び Day 8 は軽度であった。

(4) 眼科的検査

眼の安全性評価には、前眼部に対する細隙灯顕微鏡検査による評価、後眼部に対する検眼鏡検査による評価（cup-to-disc 比及び緑内障性視神経、網膜／黄斑／脈絡膜、硝子体の評価を含む）、矯正視力、眼症状の重症度スコア（6 症状を評価する質問票）、中心角膜厚測定（パキメーター）、虹彩、睫毛、眼瞼変化の評価（写真）が含まれた。眼の安全性評価によって特筆すべき安全性の問題は特定されなかったが、以下の事項が認められた。

・細隙灯顕微鏡検査の重症度スコアのわずかな（1 段階）悪化が観察された（結膜充血：被験者の 14%以下、角膜染色：被験者の 5%以下）。

・眼症状の重症度スコアから最も多く報告された症状は、そう痒感、流涙、灼熱感／刺激感であり、発現率は被験者の 10%未満であった。

・治験期間中、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。

上記の眼の安全性評価所見において、特定の群（STN1012600 群 vs. ラタノプロスト群）又は STN1012600 点眼液の用量依存的な傾向は認められなかった。

(5) バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍）はスクリーニング、ベースライン、Month 3／治験中止時に評価し、特筆すべき安全性の問題は特定されなかった。

(6) 臨床検査値

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。各パラメータについて、Month 3 における低値及び高値の相対的割合は、治療群間でスクリーニング時と明らかな差は認められなかった。各パラメータについて、スクリーニング時と Month 3 に極端な値を示した被験者数の差は、概して 0～3 例／治療群であった（スクリーニング時から改善方向に差が認められた場合もある。例えば、Month 3 に LDL コレステロールが高値であった被験者は、治療群の 1 群でスクリーニング時よ

りも 5 例少なかった）。臨床検査データでは、治療群の特定（STN1012600 vs.ラタノプロスト）又は STN1012600 点眼液の用量依存性の傾向は認められなかった。

(7) 国別（日本、アメリカ）の解析

国別の有害事象の発現頻度を表 2.7.6.4-10（日本）及び表 2.7.6.4-11（アメリカ）に、国別の有害事象一覧を表 2.7.6.4-13（日本）及び表 2.7.6.4-14（アメリカ）に示した。

1 件以上の有害事象を経験した被験者の割合は、4 つの STN1012600 濃度群及びラタノプロスト群で概ね同程度であり（範囲: 34%～51%）、国別（日本、アメリカ）に分けて検討した場合も同様であった。大部分の有害事象は軽度であり、一部は中等度であった。

(8) 安全性の結論

1 件以上の有害事象を経験した被験者の割合は、4 つの STN1012600 濃度群及びラタノプロスト群で概ね同程度であり（範囲:34%～51%）、国別（アメリカ及び日本）に分けて検討した場合も同様であった。大部分の有害事象は軽度であり、一部は中等度であった。

予測されたように、有害事象の過半数は眼障害であった。最も高頻度に発現した有害事象は結膜充血であり、その発現率は 10%以上であり、STN1012600 群とラタノプロスト群では概ね同程度であった〔STN1012600 点眼液：14%（12～20%）、ラタノプロスト点眼液：27%〕。0.003% STN1012600 群及びラタノプロスト群では 10%以上で眼そう痒症が発現したが、他の治療群では 10%未満であった〔STN1012600 点眼液：4% （0～11%）、ラタノプロスト点眼液：11%〕。STN1012600 点眼液の 4 群のいずれか、又はラタノプロスト群で 5%以上に発現したその他の有害事象（ただし、すべての群で 10%未満）は、睫毛の成長、流涙増加、眼刺激、及び滴下投与部位痛であった。滴下投与部位痛（一般に治験薬の点眼時に灼熱感として報告）は STN1012600 群のみで報告され、その他の発現頻度の高かった有害事象は STN1012600 群及びラタノプロスト群のいずれにおいても報告された。

STN1012600 群及びラタノプロスト群で、治療群の特定（STN1012600 点眼液 vs. ラタノプロスト点眼液）又は STN1012600 点眼液の用量依存性の傾向は認められなかった。

眼局所の有害事象のうち、前述の事象よりも発現頻度が低いが、3 例以上に認められたものは、結膜出血、眼の異物感、点状角膜炎、眼瞼炎、ドライアイ、羞明、霧視、生体染色角膜であった。

STN1012600 点眼液の 4 濃度群及びラタノプロスト群において、5%以上の眼局所以外の有害事象は発現せず、2 例以上に発現した眼局所以外の有害事象も特記すべきものではなかった。

ラタノプロスト点眼液により起こりうる色素沈着及び睫毛の変化（睫毛の成長、眼瞼色素沈着、睫毛剛毛化、虹彩色素過剰）を反映する有害事象を検討したところ、これらの有害事象を 1 つ以上経験した被験者の割合は STN1012600 群とラタノプロスト群で同程度であり、STN1012600 点眼液の用量依存的な傾向は認められなかった。

STN1012600 群で試験中止に至った有害事象は、結膜充血及び結膜浮腫（0.002% STN1012600 群 1 例）、アレルギー性結膜炎（0.003% STN1012600 群 1 例で、合併症に季節性アレルギーが認められた）であった。これらの有害事象は治験中止時に回復又は軽快した。

試験中に死亡例は認められず、重篤な有害事象が 1 件（左手脱力）認められたが、これはプラセボ投与中に発現したものであり、事象は消失し、被験者は試験を予定通り完了した。STN1012600 点眼液に関連する重篤な有害事象は報告されなかった。

眼の安全性評価には、前眼部に対する細隙灯顕微鏡検査による評価、後眼部に対する検眼鏡検査による評価（cup-to-disc 比及び緑内障性視神経、網膜／黄斑／脈絡膜、硝子体の評価を含む）、矯正視力、眼症状の重症度スコア（6 症状を評価する質問票）、中心角膜厚測定（パキメーター）、虹彩、睫毛、眼瞼変化の評価（写真）が含まれた。眼の安全性評価によって特筆すべき安全性の問題は特定されなかったが、以下の事項が認められた。

·細隙灯顕微鏡検査の重症度スコアのわずかな（1 段階）悪化が観察された（結膜充血：被験者の 14%以下、角膜染色：被験者の 5%以下）。

·眼症状の重症度スコアから最も多く報告された症状は、そう痒感、流涙、灼熱感／刺痛であり、発現率は被験者の 10%未満であった。

·治験期間中、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。

上記の眼の安全性評価所見において、治療群の特定（STN1012600 点眼液 vs. ラタノプロスト点眼液）又は STN1012600 点眼液の用量関連傾向は認められなかった。

臨床検査値の変動から安全性に問題は認められず、臨床検査値においても治療群の特定（STN1012600 点眼液 vs. ラタノプロスト点眼液）又は STN1012600 点眼液の用量関連傾向は認められなかった。

2.7.6.4.2.6 結論

主要目的：

Month 3 の主要評価項目及び他の有効性評価項目の記述的要約に基づくと、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。

副次目的：

Week 6 における眼圧下降作用をプラセボ群と比較した結果、各測定時点（09:00、13:00 及び 17:00）におけるベースラインからの眼圧下降の平均値について、STN1012600 点眼液の 4 濃度群はいずれもプラセボ群よりも統計的に優れていた($P < 0.0001$)。また、各 STN1012600 群について、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、その効果は Month 3 までを通じて、おおむね安定していた。

用量反応性について、STN1012600 点眼液の 3 つの低濃度（0.0005%、0.001%及び 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。本試験のデータに基づくと、眼圧下降に関する STN1012600 点眼液の至適濃度は 0.001～0.003%である。

安全性の目的：

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とした本試験集団において、有害事象、眼の安全性評価（細隙灯顕微鏡検査、検眼鏡検査、眼症状、中心角膜厚、虹彩・睫毛・眼瞼の変化の評価）、臨床検査データを含む安全性評価に基づき、0.0005%、0.001%、0.002%及び 0.003% STN1012600 点眼液を 3 ヵ月間投与した結果、安全性及び忍容性は良好であった。最も高頻度に報告された有害事象は結膜充血であり、STN1012600 群及びラタノプロスト群でそれぞれ 10%を超えて発現した。全体として、高頻度の有害事象、眼の安全性評価、及び臨床検査値の変化を含む安全性評価については、特筆すべき安全性の問題は確認されず、特定の群（STN1012600 群 vs. ラタノプロスト群）又は STN1012600 点眼液の用量依存的な傾向は確認されなかった。