2.7.6.5 第 III 相検証試験（101260005LT）

添付資料 5.3.5.1-2

治験の標題: STN1012600 点眼液 0.002%の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたラタノプロスト点眼液 0.005%対照多施設共同無作為化評価者遮蔽並行群間比較試験 (Angel-J1 Study) －第 III 相、検証的試験－	
治験責任医師: [redacted] [redacted] 他計 49 名	
治験実施施設: [redacted] 他計 49 医療機関	
医学専門家: [redacted] [redacted]	
公表文献: なし	
治験期間: 2022 年 8 月 9 日～2023 年 4 月 18 日	開発のフェーズ: 第 III 相

2.7.6.5.1 治験方法の概略

2.7.6.5.1.1 目的

主要目的：

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.002% STN1012600 点眼液〔1 回 1 滴、1 日 1 回（21:00±60 分）、両眼点眼〕の投与後 4 週の眼圧下降作用について 0.005% ラタノプロスト点眼液〔1 回 1 滴、1 日 1 回（21:00±60 分）、両眼点眼〕に対する非劣性を検証する。

副次目的：

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

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

安全性目的：

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

2.7.6.5.1.2 治験方法

試験デザインを図 2.7.6.5-1 に示した。

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

滴、1 日 1 回、3 ヵ月点眼し、0.002% STN1012600 点眼液の投与後 4 週の眼圧下降作用がラタノプロスト点眼液のそれに劣らないことを検証した。また、両点眼液の安全性について検討した。

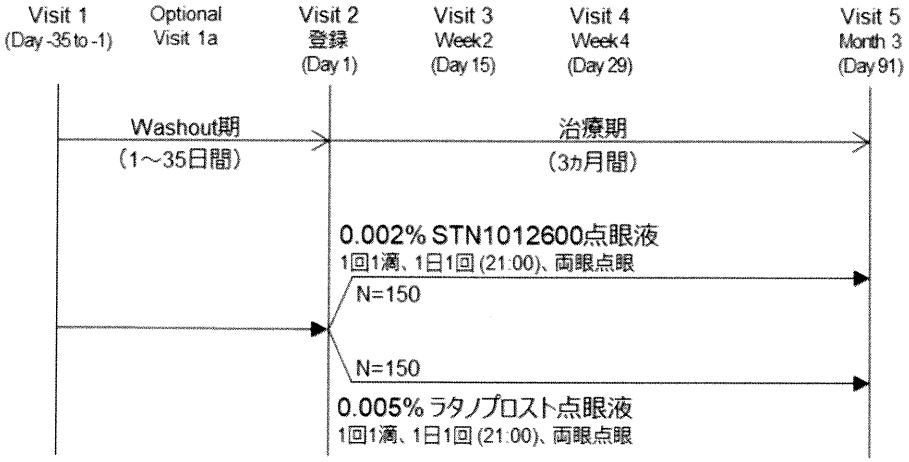


図 2.7.6.5-1. 試験デザイン

2.7.6.5.1.3 被験者数

目標症例数：300 例（各群 150 例）

【設定根拠】

投与後 4 週における平均日中眼圧の変化量について、標準偏差を 3.8mmHg、有意水準 5%（両側）、検出力 90%、非劣性マージン 1.5mmHg とすると、1 群 136 例（合計 272 例）が必要となる。10%程度の脱落を考慮し、無作為化被験者数を 1 群 150 例（合計 300 例）と設定した。

なお、先行して実施した国際共同後期第 II 相試験 (012601IN) において、投与後 6 週における STN1012600 点眼液各濃度群及び各対照群の平均日中眼圧の変化量の標準偏差が 2.87mmHg から 3.24mmHg であったことから、より保守的な値として 3.8mmHg と設定した。

2.7.6.5.1.4 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

(2) 主な選択基準

Visit 1 (Screening) 時

1. 18 歳以上
2. 外来患者
3. 両眼とも原発開放隅角緑内障もしくは高眼圧症と診断されている、又は、片眼が原発開放隅角緑内障、もう一方の眼が高眼圧症と診断されている

Confidential

4. 両眼とも矯正視力において Log MAR 視力が 0.6 以下（小数視力が 0.3 以上）
5. 両眼とも中心角膜厚が 480 μm 以上 620 μm 以下
6. 両眼とも前房隅角が Shaffer の分類で 2 以上

Visit 2 (Baseline) 時

7. 規定の Washout 期間が完了している
8. Visit 2 (Baseline) のすべての眼圧測定時点（9:00、13:00、17:00）の眼圧が少なくともいずれか一方の眼（同一眼）が 22mmHg 以上であり、両眼とも 34mmHg 以下である

(3) 主な除外基準

1. 高度の視野障害（例えば Humphrey 視野計の平均偏差が-12dB 未満）を有する
2. 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角膜の異常又はその他の疾患（フックス角膜内皮変性症又は重大な角膜表面の異常等）を有する
3. 活動性の重度の外眼部疾患、眼あるいは眼瞼の炎症又は感染症を有する
4. 虹彩炎、ぶどう膜炎、角膜の炎症性疾患、単純ヘルペスウイルス等のウイルス感染症の既往を有する。ただし、アデノウイルスについては、Visit 1 (Screening) 前 6 ヵ月以内に炎症を伴う感染の既往がない場合は、ウイルス感染症の既往に含めない
5. 水晶体後嚢破損偽水晶体を有する。また、黄斑浮腫又は黄斑浮腫を発症することが知られている危険因子（網膜静脈閉塞症、糖尿病性網膜症、ぶどう膜炎、加齢黄斑変性症等）を有する、又は既往を有する
6. 重症な眼外傷の既往を有する
7. 眼底の確認が困難な疾患を有する
8. 網膜剥離、増殖性糖尿病網膜症又は治験期間中に進行するおそれのある網膜疾患の既往を有する

2.7.6.5.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

- 0.002% STN1012600 点眼液（製造番号: C0283-2（表示製造番号:D101260005LT-1））
- 0.005% ラタノプロスト点眼液（製造番号: C0284-1（表示製造番号:D101260005LT-1））

(2) 用法・用量

- 0.002% STN1012600 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（21:00±60 分）、両眼点眼
- 0.005% ラタノプロスト点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回（21:00±60 分）、両眼点眼

(3) 投与期間

Washout 期 1～35 日、治療期 3 ヵ月

2.7.6.5.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1. 検査・観察スケジュール

X: 実施

検査・観察項目		Washout 期		治療期				
		Visit 1	(Visit 1a)	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	治験中止時
		Screening	Optional	Baseline	Week 2	Week 4	Month 3	
		Day -35 to -1		Day 1	Day 15±3	Day 29±3	Day 91±7	
文書同意の取得 [a]		X						
選択／除外基準の確認		X		X				
被験者背景		X						
併用薬・併用療法の確認		X	X	X	X	X	X	X
点眼遵守状況の確認					X	X	X	X
有害事象 [b]		X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 [c]		X					X	X
バイタルサイン（血圧・脈拍数）測定 [d]		X		X (9:00)		X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)
視力検査 [e]		X	X	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)
細隙灯顕微鏡検査 [f]		X	X	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)
眼圧測定 [g]	9:00±60	X	X	X	X	X	X	X
	13:00±60			X	X	X	X	X
	17:00±60			X	X	X	X	X
中心角膜厚測定 [h]		X						
隅角検査 [i]		X						
視野検査 [j]		X						
眼底検査 [k]		X					X (17:00)	X (17:00)
治験薬交付				X		X		
治験薬回収						X	X	X

a. 文書同意取得後 30 日以内に Visit 1 (Screening) を開始する
b. 有害事象は、同意取得以降 Visit 5 (Month 3) ／治験中止時まで、治験期間を通じて確認する。有害事象の原因に関わらず、治験責任医師・治験分担医師は有害事象の因果関係を評価する
c. 男性、妊娠の可能性のない女性〔永久的な避妊術を受けた女性（子宮又は両卵巣摘出後の女性、卵管結紮術後の女性）又は閉経後の女性（別の医学的理由を伴わずに月経の無い状態が 12 ヵ月以上にわたる女性）〕は実施不要
d. バイタルサイン（安静時血圧、脈拍数）は、坐位で測定する。眼圧測定前に実施する。Visit 2 (Baseline)、Visit 4 (Week 4)及び Visit 5 (Month 3) ／治験中止時は、9:00 の眼圧測定前に実施する
e. 眼圧測定前に実施する。Visit 2 (Baseline)、Visit 3 (Week 2)、Visit 4 (Week 4)及び Visit 5 (Month 3) ／治験中止時は、9:00 の眼圧測定前に実施する
f. 眼圧測定前に実施する。Visit 2 (Baseline)、Visit 3 (Week 2)、Visit 4 (Week 4)及び Visit 5 (Month 3) ／治験中止時は、9:00 の眼圧測定前に実施する。前房フレアと前房セルはフルオレセイン染色前に実施する
g. Visit 1 (Screening) 及び Visit 1a (Optional) を除き、9:00±60 分、13:00±60 分、17:00±60 分に実施する
h. 眼圧測定後に実施する
i. Washout 期開始前 3 ヵ月以内（90 日以内）に実施している場合は、Visit 1 (Screening) のデータとして利用可能とする。実施する場合、眼圧測定後に実施する

Confidential

j. Washout 期開始前 3 ヵ月以内（90 日以内）に実施している場合は、Visit 1 (Screening) のデータとして利用可能とする。可能な限り Visit 1 (Screening) に実施することとし、治験責任医師・分担医師が Washout を開始しても問題ないと判断した場合に限り、Washout 期間中に実施することも可とする

k. 眼圧測定後に実施する。Visit 5 (Month 3) ／治験中止時は、17:00 の眼圧測定後に実施する。散瞳下で眼底検査を実施する場合、すべての検査・観察を完了した後に実施する

2.7.6.5.1.7 併用薬及び併用療法

(1) 併用禁止薬

次の薬剤（一般用医薬品を含む）の併用は、治験期間を通じて禁止した。

1) すべての眼局所投与製剤。ただし、人工涙液、白内障治療剤（グルタチオン、ピレノキシン等）及びビタミン B12 製剤（シアノコバラミン等）の使用は可とするが、治験薬との点眼間隔は 5 分以上あける。

2) 全身投与の眼圧下降剤（経口又は静脈投与の炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI) 、経口投与のグリセロール等）

3) 関節腔内注射を含めた、眼局所、眼周囲、吸入、経鼻、全身投与のすべての副腎皮質ステロイド

4) 他の臨床試験（治験、製造販売後臨床試験含む）の試験薬又は試験機器

(2) 併用可能薬

併用禁止薬以外の薬物の併用は可とした。ただし、新規投与もしくは投与中止、又は用法・用量の変更を極力行わないこととした。なお、眼圧への影響が知られている全身又は局所投与薬（β 遮断薬、α 作動薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ARB) ）は、Visit 1 (Screening) の 30 日前から治験期間を通じて新規投与もしくは投与中止、又は用法・用量の変更を行うことができないこととした。

(3) 併用禁止療法

次の非薬物療法の併用は、治験期間を通じて禁止した。

1) 眼に対するレーザー治療

2) 眼に対する観血的手術

3) 治療期開始 1 週間前からのコンタクトレンズ装用

(4) 併用可能療法

併用禁止療法以外の非薬物療法の併用は可とした。ただし、新規開始もしくは中止、又は内容の変更を極力行わないこととした。

2.7.6.5.1.8 評価項目

(1) 主要評価項目

投与後 4 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量

（平均日中眼圧: 9:00、13:00 及び 17:00 の 3 時点の眼圧の平均）

(2) 重要な副次評価項目

投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの眼圧変化量

(3) その他の副次評価項目

- 投与後 4 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率
- 投与後 2 週及び 3 ヵ月におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率
- 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの眼圧変化率
- 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の眼圧
- 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月におけるベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上の症例割合
- 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における平均日中眼圧が 18mmHg 以下の症例割合

(4) 安全性評価

有害事象、眼科的検査（視力検査・細隙灯顕微鏡検査）、血圧・脈拍数

2.7.6.5.1.9 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

無作為化された被験者のうち、以下に該当する被験者の集団とした。

1. 被験薬又は対照薬を少なくとも 1 回点眼した被験者
2. 有効性評価眼について Visit 2 (Baseline) 及びその後に少なくとも 1 回の検査日の眼圧測定値が利用できる被験者

ii) PPS

FAS の中で、以下に該当する被験者の集団とした。

1. 選択基準に合致し、除外基準 2)、11)、12)、14)～17)、21)、22) に抵触しない被験者

2. 有効性評価眼について Visit 2 (Baseline) 及び Visit 3 (Week 2) 以降のいずれかの Visit で眼圧測定値が 1 日分（3 時点）利用できる被験者
3. 治療期間を通じて点眼遵守状況が 75%以上であった被験者
4. 特定の併用禁止薬、禁止療法に抵触していない被験者

2) 安全性解析対象集団

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

(2) 有効性の解析

特に指定がない限り、すべての有効性解析は FAS で行った。

特に指定がない限り、すべての有効性解析は有効性評価眼で行った。なお、有効性評価眼は、Visit 2（ベースライン）において選択基準／除外基準に合致する眼とし、両眼が選択基準を満たす場合、Visit 2（ベースライン）時の平均日中眼圧が高い方の眼とした。両眼が選択基準を満たし、平均日中眼圧が同じ場合は、右眼を有効性評価眼とした。

1) 主要評価項目

主要評価項目である投与後 4 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量における STN1012600 群（T）とラタノプロスト群（C）の比較について、以下の仮設検定を行った。Δ (1.5 mmHg) を許容限界値、μ_T、μ_C をそれぞれ STN1012600 群、ラタノプロスト群の母平均とすると、帰無仮説、対立仮説は次のとおりである。

帰無仮説 $H_0 : \mu_C + \Delta \leq \mu_T$

対立仮説 $H_1 : \mu_C + \Delta > \mu_T$

FAS を対象として、経時測定データに対する混合効果モデルを適用し、各投与群の調整済み平均値（LS Mean）の点推定値及びその両側 95%信頼区間を推定した。さらに、調整済み平均値（LS Mean）の投与群間差（STN1012600 群－ラタノプロスト群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。

調整済み平均値（LS Mean）の投与群間差（STN1012600 群－ラタノプロスト群）の両側 95%信頼区間の上側限界が 1.5 mmHg 以下の場合、STN1012600 群はラタノプロスト群に対して非劣性が検証されたと解釈した。

また、主要評価項目（投与後 4 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量における、0.002% STN1012600 点眼液の 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性）及び重要な副次評価項目〔投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの眼圧変化量に対する、0.002% STN1012600 点眼液の 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性〕が検証された場合、0.002% STN1012600 点眼液の 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する優越性を検証した。

調整済み平均値（LS Mean）の投与群間差（STN1012600 群－ラタノプロスト群）の両側 95%信頼区間の上側限界が 0 mmHg 未満の場合、STN1012600 群はラタノプロスト群に対して優越性が検証されたと解釈した。

2） 重要な副次評価項目

重要な副次評価項目は投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの眼圧変化量とした。

主要評価項目と同じ MMRM を用いた。各測定時点について、対応する測定時点におけるベースライン眼圧を共変量として用い、個別のモデルを調整した。調整済み平均値（LS Mean）の投与群間差（STN1012600 群－ラタノプロスト群）の両側 95%信頼区間の上側限界が、すべての時点で 1.5mmHg 以下、大部分の時点で 1.0mmHg 以下である場合、STN1012600 群はラタノプロスト群に対して非劣性が検証されたと解釈した。

3） その他の副次評価項目

- 投与後 4 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率
- 投与後 2 週及び 3 ヵ月におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率
- 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの眼圧変化率
- 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の眼圧
- 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月におけるベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上の症例割合
- 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における平均日中眼圧が 18mmHg 以下の症例割合

4） 統計・解析上の論点

i） 共変量による調整

主要評価項目の主解析及び重要な副次評価項目の解析では、ベースラインの眼圧値を用いて調整を行った。

ii） 脱落又は欠測値の取扱い

主要評価項目及び副次評価項目における経時測定データに対する混合効果モデル (MMRM: the mixed-effects model for repeated measures) を用いた解析は、観測された測定値を使用し欠測値の補完は行わなかった。主要評価項目の感度分析においては LOCF による補完を行った。

iii） 多重比較・多重性

主要評価項目と重要な副次評価項目に複数の評価項目を設けたことから、固定順序法により多重性を考慮した解析を行った。

主要評価項目と重要な副次評価項目である 3 項目の仮説検証を以下のように優先順位をつけた。

1. 投与後 4 週のベースラインからの平均日中眼圧変化量における、0.002% STN1012600 点眼液の 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性

Confidential

2. 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月の各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の眼圧値における、0.002% STN1012600 点眼液の 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性
3. 投与後 4 週のベースラインからの平均日中眼圧変化量における、0.002% STN1012600 点眼液の 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する優越性

第 2 の仮説検証は、第 1 の仮説が確認された場合のみ主張する。第 3 の仮説検証は、第 1 及び第 2 の仮説が確認された場合にのみ主張することとした。

iv) 症例の「有効性評価の部分集団」の使用

主解析による解析結果の頑健性を評価するため、主要評価項目について表 2.7.6.5-2 に示す感度分析を行った。

表 2.7.6.5-2. 感度分析

統計手法	解析対象集団	欠測メカニズムの想定	欠測値の取扱い
MMRM	PPS	MAR	観察データ
ANCOVA (factor: treatment; covariate: baseline IOP)	FAS	-	LOCF
	PPS	-	LOCF
	Week 4 完了例	MCAR	該当なし

(3) 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、治療期用治験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、投与群別に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) 眼科的検査（視力検査、細隙灯顕微鏡検査）

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

Confidential

3) 血圧・脈拍数

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

(4) 有意水準

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

2.7.6.5.2 結果の要約

2.7.6.5.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した。

2 群で計 383 例の文書同意を得た。最初の症例は 2022 年 8 月 9 日に組入れられ、最終の症例の観察は、2023 年 4 月 18 日であった。

Washout 期中止例は、58 例、治験薬に割付けられた症例は 325 例であった。その後、15 例（STN1012600 群 6 例、ラタノプロスト群 9 例）が治験を中止し、治験完了例は 310 例（STN1012600 群 156 例、ラタノプロスト群 154 例）であった。

表 2.7.6.5-3. 症例の内訳

	0.002% STN1012600	0.005% Latanoprost	Overall
Informed Consent Obtained			383
Screen Failure			58
Randomized (ITT population)	162	163	325
FAS population [1]	162 (100.0%)	163 (100.0%)	325 (100.0%)
PPS population [1]	154 (95.1%)	156 (95.7%)	310 (95.4%)
Safety population [1]	162 (100.0%)	163 (100.0%)	325 (100.0%)
Completers [1]	156 (96.3%)	154 (94.5%)	310 (95.4%)
Prematurely discontinued [1]	6 (3.7%)	9 (5.5%)	15 (4.6%)
ADVERSE EVENT	2 (1.2%)	6 (3.7%)	8 (2.5%)
DEATH	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
OTHER	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
PROTOCOL DEVIATION	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT NOT RELATED TO COVID-19 CONCERN	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)

[1] Denominator is number of ITT population.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.1

2.7.6.5.2.2 解析対象集団

ITT、FAS、PPS 及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した。

2.7.6.5.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景）を、表 2.7.6.5-4 に示した。

Confidential

表 2.7.6.5-4. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)	Overall (N=325)
Age at Randomization (years)			
n	162	163	325
Mean (SD)	62.6 (12.60)	62.7 (13.43)	62.7 (13.00)
Median	65.0	65.0	65.0
Min, Max	23, 88	27, 90	23, 90
Age Group (years)			
n	162	163	325
< 65	78 (48.1%)	81 (49.7%)	159 (48.9%)
>= 65	84 (51.9%)	82 (50.3%)	166 (51.1%)
Sex			
n	162	163	325
Male	62 (38.3%)	63 (38.7%)	125 (38.5%)
Female	100 (61.7%)	100 (61.3%)	200 (61.5%)
Race			
n	162	163	325
Asian	162 (100.0%)	163 (100.0%)	325 (100.0%)
Primary Diagnosis			
Ocular Hypertension	88 (54.3%)	90 (55.2%)	178 (54.8%)
Primary Open Angle Glaucoma	74 (45.7%)	73 (44.8%)	147 (45.2%)
Mean Diurnal IOP (mmHg)			
n	162	163	325
Mean (SD)	23.32 (1.473)	23.12 (1.224)	23.22 (1.355)
Median	22.83	22.83	22.83
Min, Max	22.0, 30.3	22.0, 31.5	22.0, 31.5
IOP at 9:00 (mmHg)			
n	162	163	325
Mean (SD)	23.56 (1.773)	23.27 (1.519)	23.41 (1.654)
Median	23.00	23.00	23.00
Min, Max	22.0, 34.0	22.0, 32.0	22.0, 34.0
IOP at 13:00 (mmHg)			
n	162	163	325
Mean (SD)	23.29 (1.603)	23.11 (1.360)	23.20 (1.487)
Median	23.00	23.00	23.00
Min, Max	22.0, 32.0	22.0, 30.5	22.0, 32.0
IOP at 17:00 (mmHg)			
n	162	163	325
Mean (SD)	23.12 (1.520)	22.98 (1.340)	23.05 (1.432)
Median	22.50	22.50	22.50
Min, Max	22.0, 29.5	22.0, 32.0	22.0, 32.0
Central Corneal Thickness (um)			
n	162	163	325
Mean (SD)	553.6 (33.13)	560.7 (35.43)	557.2 (34.44)
Median	555.0	563.0	559.0
Min, Max	483, 617	483, 620	483, 620

	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)	Overall (N=325)
Visual Acuity (LogMAR)			
n	162	163	325
Mean (SD)	-0.042 (0.1184)	-0.037 (0.0912)	-0.039 (0.1055)
Median	-0.079	-0.079	-0.079
Min, Max	-0.30, 0.52	-0.18, 0.40	-0.30, 0.52
Degree of Angle Closure in Shaffer Scale			
Grade 2	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.5%)
Grade 3-4	159 (98.1%)	161 (98.8%)	320 (98.5%)

SD: Standard Deviation.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.2, Table 14.1.3

2.7.6.5.2.4 有効性

(1) 主要評価項目

1) 投与後 4 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均日中眼圧: 9:00、13:00 及び 17:00 の 3 時点の眼圧の平均）

FAS における平均日中眼圧（9:00、13:00 及び 17:00 の 3 時点の眼圧の平均）及びベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移を表 2.7.6.5-5 及び図 2.7.6.5-2 に、MMRM の解析結果を表 2.7.6.5-6 に示した。

投与後 4 週 (Week 4) における平均日中眼圧変化量 [Mean (SD)] は、STN1012600 群で-5.82 (2.203) mmHg、ラタノプロスト群で-6.07 (1.902) mmHg、平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 [LS Mean (SE)] は、STN1012600 群で-5.77 (0.160) mmHg、ラタノプロスト群で-6.10 (0.159) mmHg であった。MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差及びその 95%信頼区間は 0.32 mmHg 及び-0.120～0.769 mmHg であり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を超えなかった。また、その上限値は 0 mmHg 以上であり、0.002% STN1012600 点眼液の 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する優越性は検証されなかった。

以上の結果より、投与後 4 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量について、0.002% STN1012600 点眼液の 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性が検証され、優越性は検証されなかった。

表 2.7.6.5-5. 平均日中眼圧及びベースラインからの平均日中眼圧の推移

Analysis Visit	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
Baseline	Observed Value (mmHg)	n	162	163
		Mean (SD)	23.32 (1.473)	23.12 (1.224)
		SE	0.116	0.096
		Median	22.83	22.83
		Min, Max	22.0, 30.3	22.0, 31.5
Week 2	Observed Value (mmHg)	n	159	162
		Mean (SD)	17.53 (2.325)	17.42 (2.338)
		SE	0.184	0.184

Confidential

Analysis Visit	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
		Median	17.50	17.33
		Min, Max	11.3, 23.7	13.0, 28.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	159	162
		Mean (SD)	-5.80 (2.165)	-5.70 (1.991)
		SE	0.172	0.156
		Median	-5.50	-5.58
		Min, Max	-12.8, -1.3	-10.7, 1.0
	Percent Change from Baseline (%)	n	159	162
		Mean (SD)	-24.85 (9.003)	-24.71 (8.600)
		SE	0.714	0.676
		Median	-24.07	-24.09
		Min, Max	-50.0, -5.6	-45.1, 4.1
Week 4	Observed Value (mmHg)	n	158	160
		Mean (SD)	17.51 (2.183)	17.06 (2.206)
		SE	0.174	0.174
		Median	17.67	17.25
		Min, Max	11.7, 23.3	11.0, 27.5
	Change from Baseline (mmHg)	n	158	160
		Mean (SD)	-5.82 (2.203)	-6.07 (1.902)
		SE	0.175	0.150
		Median	-5.67	-5.67
		Min, Max	-16.7, 0.7	-11.3, -1.3
	Percent Change from Baseline (%)	n	158	160
		Mean (SD)	-24.87 (8.792)	-26.29 (8.173)
		SE	0.699	0.646
		Median	-24.37	-24.91
		Min, Max	-54.9, 2.9	-50.0, -5.2
Month 3	Observed Value (mmHg)	n	156	153
		Mean (SD)	17.53 (2.360)	17.03 (2.260)
		SE	0.189	0.183
		Median	17.42	17.00
		Min, Max	12.0, 24.0	11.3, 26.2
	Change from Baseline (mmHg)	n	156	153
		Mean (SD)	-5.77 (2.184)	-6.07 (1.881)
		SE	0.175	0.152
		Median	-5.50	-5.67
		Min, Max	-14.3, 0.3	-11.7, -1.5
	Percent Change from Baseline (%)	n	156	153
		Mean (SD)	-24.75 (9.024)	-26.33 (8.203)
		SE	0.723	0.663
		Median	-24.15	-24.49
		Min, Max	-47.3, 1.4	-50.7, -6.3

SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.3.4

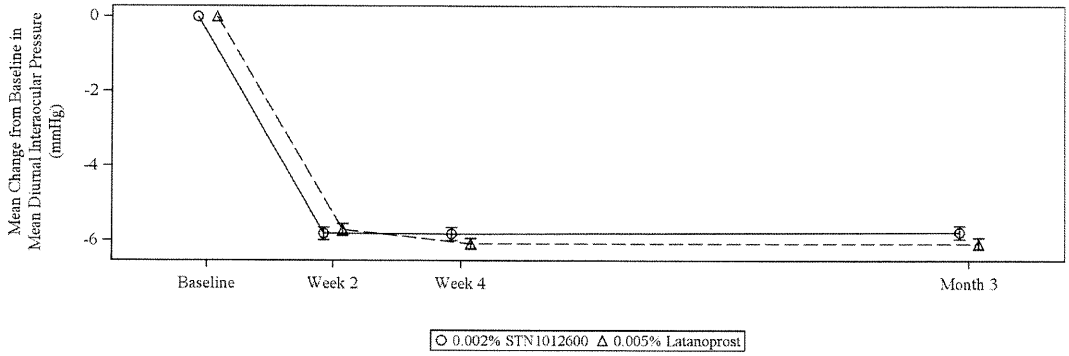


図 2.7.6.5-2. 平均日中眼圧変化量の推移

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Figure 14.2.3.2

表 2.7.6.5-6. 平均日中眼圧変化量の MMRM 法による解析結果 (FAS)

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

CI: Confidence Interval, LS: Least Square, MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures, SE: Standard Error.
LS mean is obtained by fitting a MMRM model to the change from baseline for mean diurnal intraocular pressure. The model includes treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, baseline mean diurnal IOP as a covariate. Subject is a random effect and within-subject errors are modeled using an unstructured covariance matrix.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.1

(2) 重要な副次評価項目

1) 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの眼圧変化量

FAS における投与後 2 週 (Week 2) 、4 週 (Week 4) 及び 3 ヵ月 (Month 3) における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の平均眼圧変化量の推移を表 2.7.6.5-7 及び図 2.7.6.5-3 に、MMRM の解析結果を表 2.7.6.5-8 に示した。

投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの平均眼圧変化量 [Mean (SD)] は、STN1012600 群で-5.98～-5.64 mmHg、ラタノプロスト群で-6.18～-5.53 mmHg で推移した。MMRM 解析における平均眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投

与群間差は-0.20～0.47 mmHg であり、その 95%信頼区間の上限値はすべての測定時点において事前に規定した非劣性マージン 1.0 mmHg を超えなかった。

以上の結果より、投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月におけるすべての各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の平均眼圧変化量について、0.002% STN1012600 点眼液は 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性が検証された。

表 2.7.6.5-7. 各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の眼圧の推移 (FAS)

Analysis Visit Analysis Timepoint	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
Screening				
Single Time Point	Observed Value (mmHg)	n	162	163
		Mean (SD)	20.73 (2.950)	20.49 (3.140)
		SE	0.232	0.246
		Median	21.50	21.00
		Min, Max	11.0, 30.0	13.0, 29.0
Baseline				
9:00	Observed Value (mmHg)	n	162	163
		Mean (SD)	23.56 (1.773)	23.27 (1.519)
		SE	0.139	0.119
		Median	23.00	23.00
		Min, Max	22.0, 34.0	22.0, 32.0
13:00	Observed Value (mmHg)	n	162	163
		Mean (SD)	23.29 (1.603)	23.11 (1.360)
		SE	0.126	0.107
		Median	23.00	23.00
		Min, Max	22.0, 32.0	22.0, 30.5
17:00	Observed Value (mmHg)	n	162	163
		Mean (SD)	23.12 (1.520)	22.98 (1.340)
		SE	0.119	0.105
		Median	22.50	22.50
		Min, Max	22.0, 29.5	22.0, 32.0
Week 2				
9:00	Observed Value (mmHg)	n	160	162
		Mean (SD)	17.89 (2.561)	17.75 (2.483)
		SE	0.202	0.195
		Median	18.00	18.00
		Min, Max	10.0, 25.5	12.5, 28.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	160	162
		Mean (SD)	-5.68 (2.331)	-5.53 (2.226)
		SE	0.184	0.175
		Median	-5.50	-5.50
		Min, Max	-14.0, 0.0	-11.0, 1.0

Analysis Visit Analysis Timepoint	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
	Percent Change from Baseline (%)	n	160	162
		Mean (SD)	-24.07 (9.584)	-23.75 (9.297)
		SE	0.758	0.730
		Median	-23.00	-22.82
		Min, Max	-54.5, 0.0	-45.8, 4.3
13:00	Observed Value (mmHg)	n	159	162
		Mean (SD)	17.54 (2.491)	17.27 (2.564)
		SE	0.198	0.201
		Median	18.00	17.00
		Min, Max	12.0, 26.0	11.5, 28.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	159	162
		Mean (SD)	-5.76 (2.447)	-5.84 (2.393)
		SE	0.194	0.188
		Median	-6.00	-5.75
		Min, Max	-13.0, 1.0	-11.5, 3.0
	Percent Change from Baseline (%)	n	159	162
		Mean (SD)	-24.65 (10.076)	-25.26 (10.140)
		SE	0.799	0.797
		Median	-24.44	-24.47
		Min, Max	-47.8, 4.3	-48.9, 12.8
17:00	Observed Value (mmHg)	n	159	162
		Mean (SD)	17.14 (2.402)	17.24 (2.462)
		SE	0.190	0.193
		Median	17.50	17.00
		Min, Max	11.0, 23.0	12.0, 28.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	159	162
		Mean (SD)	-5.98 (2.396)	-5.73 (2.067)
		SE	0.190	0.162
		Median	-6.00	-5.75
		Min, Max	-14.5, 0.0	-11.0, 0.0
	Percent Change from Baseline (%)	n	159	162
		Mean (SD)	-25.79 (9.857)	-25.03 (8.995)
		SE	0.782	0.707
		Median	-25.00	-24.74
		Min, Max	-52.2, 0.0	-45.8, 0.0
Week 4 9:00	Observed Value (mmHg)	n	158	160
		Mean (SD)	17.77 (2.457)	17.29 (2.230)
		SE	0.195	0.176

Analysis Visit Analysis Timepoint	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
		Median	18.00	17.00
		Min, Max	10.0, 25.0	11.0, 26.5
	Change from Baseline (mmHg)	n	158	160
		Mean (SD)	-5.79 (2.569)	-5.99 (2.003)
		SE	0.204	0.158
		Median	-6.00	-6.00
		Min, Max	-18.0, 1.0	-13.0, 0.0
	Percent Change from Baseline (%)	n	158	160
		Mean (SD)	-24.42 (9.963)	-25.72 (8.259)
		SE	0.793	0.653
		Median	-25.00	-25.00
		Min, Max	-63.0, 4.3	-50.0, 0.0
13:00	Observed Value (mmHg)	n	158	160
		Mean (SD)	17.50 (2.397)	16.94 (2.416)
		SE	0.191	0.191
		Median	18.00	17.00
		Min, Max	10.0, 24.0	10.5, 28.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	158	160
		Mean (SD)	-5.80 (2.399)	-6.18 (2.228)
		SE	0.191	0.176
		Median	-5.50	-6.00
		Min, Max	-14.0, 1.0	-12.0, -1.0
	Percent Change from Baseline (%)	n	158	160
		Mean (SD)	-24.79 (9.720)	-26.72 (9.369)
		SE	0.773	0.741
		Median	-24.22	-25.00
		Min, Max	-55.6, 4.3	-52.3, -3.8
17:00	Observed Value (mmHg)	n	158	160
		Mean (SD)	17.25 (2.228)	16.94 (2.488)
		SE	0.177	0.197
		Median	17.25	17.00
		Min, Max	10.0, 22.5	10.5, 28.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	158	160
		Mean (SD)	-5.88 (2.282)	-6.05 (2.205)
		SE	0.182	0.174
		Median	-5.75	-6.00
		Min, Max	-18.0, 0.0	-12.0, 0.0
	Percent Change from Baseline (%)	n	158	160
		Mean (SD)	-25.31 (9.135)	-26.34 (9.523)

Analysis Visit Analysis Timepoint	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
		SE	0.727	0.753
		Median	-25.00	-25.00
		Min, Max	-62.1, 0.0	-52.3, 0.0
Month 3				
9:00	Observed Value (mmHg)	n	156	154
		Mean (SD)	17.90 (2.544)	17.28 (2.408)
		SE	0.204	0.194
		Median	18.00	17.00
		Min, Max	12.0, 26.0	11.5, 25.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	156	154
		Mean (SD)	-5.64 (2.492)	-5.97 (2.115)
		SE	0.200	0.170
		Median	-5.50	-6.00
		Min, Max	-16.0, 1.0	-11.0, 0.0
	Percent Change from Baseline (%)	n	156	154
		Mean (SD)	-23.88 (9.906)	-25.68 (8.929)
		SE	0.793	0.720
		Median	-23.96	-25.00
		Min, Max	-47.1, 4.5	-47.8, 0.0
13:00	Observed Value (mmHg)	n	156	153
		Mean (SD)	17.55 (2.550)	16.96 (2.385)
		SE	0.204	0.193
		Median	17.75	17.00
		Min, Max	12.0, 25.0	11.0, 28.0
	Change from Baseline (mmHg)	n	156	153
		Mean (SD)	-5.72 (2.377)	-6.16 (2.116)
		SE	0.190	0.171
		Median	-5.50	-6.00
		Min, Max	-13.0, 0.0	-13.0, -0.5
	Percent Change from Baseline (%)	n	156	153
		Mean (SD)	-24.57 (9.866)	-26.65 (8.949)
		SE	0.790	0.723
		Median	-24.44	-26.09
		Min, Max	-48.0, 0.0	-52.0, -2.2
17:00	Observed Value (mmHg)	n	156	154
		Mean (SD)	17.15 (2.438)	16.86 (2.368)
		SE	0.195	0.191
		Median	17.00	17.00
		Min, Max	10.0, 24.0	10.5, 27.0

Analysis Visit Analysis Timepoint	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
	Change from Baseline (mmHg)	n	156	154
		Mean (SD)	-5.94 (2.398)	-6.06 (2.029)
		SE	0.192	0.163
		Median	-6.00	-6.00
		Min, Max	-14.0, 2.0	-11.5, -1.5
	Percent Change from Baseline (%)	n	156	154
		Mean (SD)	-25.67 (10.029)	-26.50 (8.825)
		SE	0.803	0.711
		Median	-25.00	-26.09
		Min, Max	-56.5, 9.1	-52.3, -6.0

SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.3.5

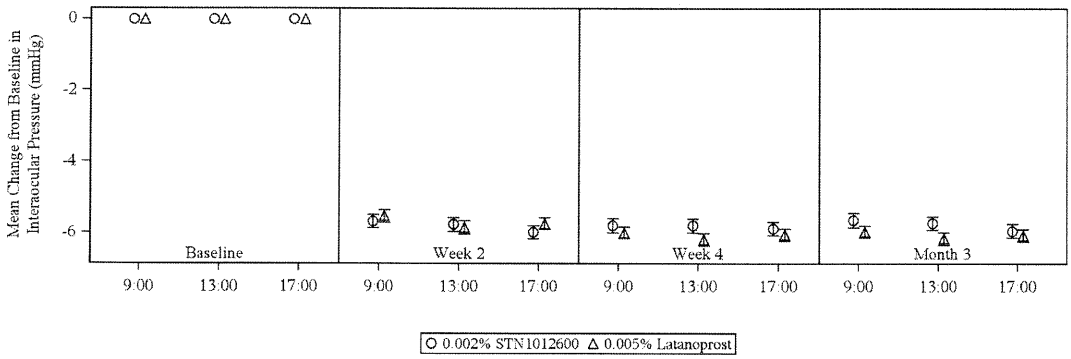


図 2.7.6.5-3. 平均眼圧変化量の推移

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Figure 14.2.4.2

表 2.7.6.5-8. 平均眼圧変化量の MMRM 法による解析結果

Analysis Visit	Analysis Timepoint	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
Week 2	9:00	n	160	162
		LS Mean (SE)	-5.62 (0.177)	-5.58 (0.176)
		Difference (SE)	-0.04 (0.250)	
		95% CI of difference	-0.534, 0.449	
	13:00	n	159	162
		LS Mean (SE)	-5.73 (0.187)	-5.87 (0.185)
		Difference (SE)	0.15 (0.263)	
		95% CI of difference	-0.372, 0.665	

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

CI: Confidence Interval, LS: Least Square, MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures, SE: Standard Error.
LS mean is obtained by fitting a MMRM model to the change from baseline for intraocular pressure at each timepoint. The model includes treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, baseline intraocular pressure as a covariate. Subject is a random effect and within-subject errors are modeled using an unstructured covariance matrix.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.3.2

(3) その他の副次評価項目

1) 投与後 4 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率

FAS におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率の推移を表 2.7.6.5-5 に、MMRM の解析結果を表 2.7.6.5-9 に示した。

投与後 4 週 (Week 4) における平均日中眼圧変化率 [Mean (SD)] は、STN1012600 群で -24.87 (8.792) %、ラタノプロスト群で-26.29 (8.173) %であった。MMRM 解析における平均日中眼圧変化率の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差及びその 95%信頼区間は 1.51 %及び-0.375～3.385 %であり、群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5-9. 平均日中眼圧変化率の MMRM 法による解析結果 (FAS)

Analysis Visit	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
Week 2	n	159	162
	LS Mean (SE)	-24.86 (0.700)	-24.71 (0.693)
	Difference (SE)	-0.16 (0.986)	
	95% CI of difference	-2.098, 1.781	
Week 4	n	158	160
	LS Mean (SE)	-24.79 (0.678)	-26.30 (0.672)
	Difference (SE)	1.51 (0.956)	
	95% CI of difference	-0.375, 3.385	
Month 3	n	156	153
	LS Mean (SE)	-24.78 (0.694)	-26.21 (0.693)
	Difference (SE)	1.43 (0.982)	
	95% CI of difference	-0.500, 3.364	

CI: Confidence Interval, LS: Least Square, MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures, SE: Standard Error.
LS mean is obtained by fitting a MMRM model to the percent change from baseline for mean diurnal intraocular pressure. The model includes treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, baseline mean diurnal IOP as a covariate. Subject is a random effect and within-subject errors are modeled using an unstructured covariance matrix.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.3.1

2) 投与後 2 週及び 3 ヵ月におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率

FAS における平均日中眼圧（9:00、13:00 及び 17:00 の 3 時点の眼圧の平均）、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の推移を表 2.7.6.5-5 に、ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移を図 2.7.6.5-2 に示した。また、ベースラインからの平均日中眼圧変化量の MMRM の解析結果を表 2.7.6.5-6 に、ベースラインからの平均日中眼圧変化率の MMRM の解析結果を表 2.7.6.5-9 に示した。

投与後 2 週 (Week 2) 及び投与後 3 ヵ月 (Month 3) における平均日中眼圧変化量 [Mean (SD)] は、STN1012600 群で-5.80 (2.165) mmHg 及び-5.77 (2.184) mmHg、ラタノプロスト群で -5.70 (1.991) mmHg 及び-6.07 (1.881) mmHg であった。MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差及びその 95%信頼区間は、投与後 2 週で-0.05 mmHg 及び -0.505～0.404 mmHg、投与後 3 ヵ月で 0.32 mmHg 及び-0.139～0.772 mmHg であり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を超えなかった。

投与後 2 週及び投与後 3 ヵ月における平均日中眼圧変化率 [Mean (SD)] は、STN1012600 群で -24.85 (9.003) %及び-24.75 (9.024) %、ラタノプロスト群で-24.71 (8.600) %及び-26.33 (8.203) %であった。MMRM 解析における平均日中眼圧変化率の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差及びその 95%信頼区間は、投与後 2 週で-0.16 %及び-2.098～1.781 %、投与後 3 ヵ月で 1.43 %及び-0.500～3.364 %であり、群間に有意差は認められなかった。

3) 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの眼圧変化率

FAS における投与後 2 週 (Week 2) 、4 週 (Week 4) 及び 3 ヵ月 (Month 3) における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの平均眼圧変化率の推移を表 2.7.6.5-7 に、MMRM の解析結果を表 2.7.6.5-10 に示した。

投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの平均眼圧変化率 [Mean (SD)] は、STN1012600 群で-25.79～-23.88 %、ラタノプロスト群で-26.72～-23.75 %で推移した。MMRM 解析における平均眼圧変化率の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差は-0.73～2.10 %であり、その 95%信頼区間において有意差は認めなかった。

表 2.7.6.5-10. 平均眼圧変化率の MMRM 法による解析結果 (FAS)

Analysis Visit	Analysis Timepoint	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
Week 2	9:00	n	160	162
		LS Mean (SE)	-24.00 (0.749)	-23.80 (0.744)
		Difference (SE)	-0.20 (1.057)	
		95% CI of difference	-2.282, 1.879	
	13:00	n	159	162
		LS Mean (SE)	-24.61 (0.801)	-25.29 (0.794)
		Difference (SE)	0.68 (1.128)	
		95% CI of difference	-1.540, 2.900	
	17:00	n	159	162
		LS Mean (SE)	-25.77 (0.750)	-25.04 (0.742)
		Difference (SE)	-0.73 (1.056)	
		95% CI of difference	-2.804, 1.349	
Week 4	9:00	n	158	160
		LS Mean (SE)	-24.36 (0.723)	-25.84 (0.719)
		Difference (SE)	1.48 (1.021)	
		95% CI of difference	-0.533, 3.485	
	13:00	n	158	160
		LS Mean (SE)	-24.64 (0.761)	-26.75 (0.755)
		Difference (SE)	2.10 (1.072)	
		95% CI of difference	-0.006, 4.213	
	17:00	n	158	160
		LS Mean (SE)	-25.20 (0.743)	-26.33 (0.737)
		Difference (SE)	1.13 (1.047)	
		95% CI of difference	-0.926, 3.193	
Month 3	9:00	n	156	154
		LS Mean (SE)	-23.91 (0.756)	-25.75 (0.757)
		Difference (SE)	1.84 (1.071)	
		95% CI of difference	-0.271, 3.945	
	13:00	n	156	153

Confidential

Analysis Visit	Analysis Timepoint	Statistics	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)
		LS Mean (SE)	-24.52 (0.756)	-26.54 (0.758)
		Difference (SE)	2.02 (1.071)	
		95% CI of difference	-0.088, 4.127	
	17:00	n	156	154
		LS Mean (SE)	-25.67 (0.760)	-26.37 (0.760)
		Difference (SE)	0.71 (1.076)	
		95% CI of difference	-1.408, 2.825	

CI: Confidence Interval, LS: Least Square, MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures, SE: Standard Error.
LS mean is obtained by fitting a MMRM model to the percent change from baseline for intraocular pressure at each timepoint. The model includes treatment, visit, and treatment-by-visit interaction as fixed effects, baseline intraocular pressure as a covariate. Subject is a random effect and within-subject errors are modeled using an unstructured covariance matrix.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.3.3

4) 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の眼圧

FAS における投与後 2 週 (Week 2) 、4 週 (Week 4) 及び 3 ヵ月 (Month 3) における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）の平均眼圧の推移を表 2.7.6.5-7 に、MMRM の解析結果を添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.6.2 に示した。

ベースライン時の平均眼圧 [Mean (SD)] は、STN1012600 群で 9:00: 23.56 mmHg、13:00: 23.29 mmHg、17:00: 23.12 mmHg、ラタノプロスト群で 9:00: 23.27 mmHg、13:00: 23.11 mmHg、17:00: 22.98 mmHg でありいずれの測定時点も STN1012600 群がやや高かったが 0.3 mmHg 以下の差であった。投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）すべてで、MMRM 解析結果において STN1012600 群とラタノプロスト群に有意差は認めなかった。

5) 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月におけるベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上の症例割合

投与後 2 週 (Week 2) 、4 週 (Week 4) 及び 3 ヵ月 (Month 3) におけるベースラインからの平均日中眼圧下降率を 20%以上、25%以上、30%以上で区分した場合の症例割合を添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.4 に示した。

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

6) 投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における平均日中眼圧が 18mmHg 以下の症例割合

投与後 2 週 (Week 2) 、4 週 (Week 4) 及び 3 ヵ月 (Month 3) における平均日中眼圧が 18mmHg 以下の症例割合を添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.4 に示した。

投与後 4 週においてのみ、STN1012600 群はラタノプロスト群と比べて統計的に有意に少なかった (P = 0.0022) が、投与後 2 週及び 3 ヵ月においては、症例割合に有意差は認めなかった。

(4) 部分集団の検討

i) 症例の「有効性評価の部分集団」の使用

主解析による解析結果の頑健性を評価するため、主要評価項目について表 2.7.6.5-2 に示す感度分析を行った。解析結果については添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.2.1～添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.2.4 に示した。いずれの感度分析の結果についても主解析の結果と乖離するものではなく、主解析の結果の頑健性が示された。

治療効果について部分集団の均質性を評価するため、FAS を対象に、年齢層（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、緑内障前治療薬（β 拮抗薬、プロスタグランジン関連薬、α 作動薬、炭酸脱水酵素阻害薬、縮瞳薬、Rho キナーゼ阻害薬、その他のタイプ、治療なし）、プロスタグランジン関連薬の使用歴（あり、なし）及び主診断（原発開放隅角緑内障、高眼圧症）別について、平均日中眼圧及びベースラインからの変化について検討した。

プロスタグランジン関連薬の使用歴が「なし」の部分集団については、主要評価項目と同じ MMRM を適用した。

緑内障前治療薬での検討における Rho キナーゼ阻害薬を除き、いずれの部分集団においても、眼圧変化量に大きな差異は認めなかった。Rho キナーゼ阻害薬は該当 2 例であったため、検討しなかった。

(5) 有効性の結論

主要評価項目である投与後 4 週における平均日中眼圧変化量 [Mean (SD)] は、STN1012600 群で -5.82 (2.203) mmHg、ラタノプロスト群で-6.07 (1.902) mmHg、平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 [LS Mean (SE)] は、STN1012600 群で-5.77 (0.160) mmHg、ラタノプロスト群で -6.10 (0.159) mmHg であった。MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差及びその 95%信頼区間は 0.32 mmHg 及び-0.120～0.769 mmHg であり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を超えなかった。また、投与後 2 週及び投与後 3 ヵ月においても MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差の 95%信頼区間は、投与後 2 週で-0.505～0.404 mmHg、投与後 3 ヵ月で-0.139～0.772 mmHg であり、その上限値は事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を超えなかった。

重要な副次評価項目である投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月における各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの平均眼圧変化量は、STN1012600 群で-5.98～-5.64 mmHg、ラタノプロスト群で-6.18～-5.53 mmHg で推移し、MMRM 解析における平均眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の投与群間差の 95%信頼区間の上限値はすべての測定時点において事前に規定した非劣性マージン 1.0 mmHg を超えなかった。

投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月におけるベースラインからの平均日中眼圧変化率及び各測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）のベースラインからの平均眼圧変化率についても、投与後 2 週、4 週及び 3 ヵ月において STN1012600 群はラタノプロスト群に比べて統計的に有意差は認められなかった。

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

以上、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象として、0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間点眼）は投与後 3 ヵ月までの眼圧下降作用について 0.005% ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、3 ヵ月間点眼）に対する非劣性が検証された。

2.7.6.5.2.5 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 2.7.6.5-11 に示した。

安全性解析対象集団において治療期に認められた有害事象を表 2.7.6.5-12 に、副作用一覧を添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.2 に、重症度別の有害事象及び副作用一覧を添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.3.1 及び表 2.7.6.5-13 に示した。

有害事象は STN1012600 群で 53.1%（86/162 例）、ラタノプロスト群で 41.7%（68/163 例）に認められた。程度が中等度であったのは STN1012600 群で 3 例、ラタノプロスト群で 6 例であり、その他はすべて軽度であった。副作用（治験薬との因果関係ありと判断された有害事象）は STN1012600 群で 36.4%（59/162 例）、ラタノプロスト群で 20.2%（33/163 例）に認められた。

STN1012600 群において最も高頻度に認められた有害事象は「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) (31.5%) 」であった。ラタノプロスト群において最も高頻度に認められた有害事象は STN1012600 群と同じく「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) (12.9%) 」であった。

STN1012600 群において最も高頻度に認められた副作用は「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) (29.6%) 」で、中等度 2 例を除きすべて軽度であり、治験中あるいは治験終了後にすべて回復した。次いで高頻度に認められた副作用は「眼瞼紅斑 (Erythema of eyelid) (2.5%) 」で、すべて軽度であり、治験中あるいは治験終了後に回復した。その他の副作用の発現頻度は 2%未満と発現頻度は低かった。ラタノプロスト群において最も高頻度に認められた副作用は STN1012600 群と同じく「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) (8.6%) 」であった。次いで高頻度に認められた副作用は「眼刺激 (Eye irritation) (4.3%) 」、「点状角膜炎 (Punctate keratitis) (3.7%) 」であった。その他の副作用の発現頻度は 2%未満と発現頻度は低かった。

表 2.7.6.5-11. 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=162)	0.005% Latanoprost (N=163)	Overall (N=325)
AE(s)	86 (53.1%)	68 (41.7%)	154 (47.4%)
ADR(s)	59 (36.4%)	33 (20.2%)	92 (28.3%)
SAE(s)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Serious ADR(s)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Leading to Study Drug Discontinuation	2 (1.2%)	6 (3.7%)	8 (2.5%)
Resulting in Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mild AE(s) [1]	83 (51.2%)	62 (38.0%)	145 (44.6%)
Moderate AE(s) [1]	3 (1.9%)	6 (3.7%)	9 (2.8%)
Severe AE(s) [1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; AE = adverse event; SAE = serious adverse event.
[1] Maximum severity within subject.
Subjects are classified by actual treatment received.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.1

表 2.7.6.5-12. 治療期に認められた有害事象

System organ class Preferred term	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)	Overall (N=325)
Subjects with any AE(s)	86 (53.1%)	68 (41.7%)	154 (47.4%)
Eye disorders	67 (41.4%)	51 (31.3%)	118 (36.3%)
Conjunctival hyperaemia	51 (31.5%)	21 (12.9%)	72 (22.2%)
Punctate keratitis	5 (3.1%)	11 (6.7%)	16 (4.9%)
Eye irritation	3 (1.9%)	7 (4.3%)	10 (3.1%)
Eye pruritus	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.5%)
Dry eye	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
Erythema of eyelid	4 (2.5%)	0 (0.0%)	4 (1.2%)
Abnormal sensation in eye	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
Conjunctivitis allergic	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
Foreign body sensation in eyes	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
Asthenopia	0 (0.0%)	2 (1.2%)	2 (0.6%)
Blepharitis	0 (0.0%)	2 (1.2%)	2 (0.6%)
Conjunctival oedema	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Eye discharge	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Eye pain	0 (0.0%)	2 (1.2%)	2 (0.6%)
Keratitis	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
Ocular hyperaemia	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Blepharal pigmentation	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Blepharitis allergic	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Blepharospasm	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Conjunctival cyst	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Conjunctival haemorrhage	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Conjunctival telangiectasia	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Eyelid vellus hair changes	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Eyelids pruritus	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Growth of eyelashes	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Photophobia	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Posterior capsule opacification	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Vitreous detachment	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Vitreous floaters	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Vitreous opacities	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Infections and infestations	11 (6.8%)	12 (7.4%)	23 (7.1%)
COVID-19	5 (3.1%)	5 (3.1%)	10 (3.1%)
Nasopharyngitis	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.5%)
Hordeolum	0 (0.0%)	2 (1.2%)	2 (0.6%)
Post-acute COVID-19 syndrome	0 (0.0%)	2 (1.2%)	2 (0.6%)
Bronchitis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Conjunctivitis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Conjunctivitis bacterial	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Corneal infection	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Coronavirus infection	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Groin abscess	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Influenza	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)

Confidential

System organ class Preferred term	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)	Overall (N=325)
General disorders and administration site conditions	3 (1.9%)	3 (1.8%)	6 (1.8%)
Pyrexia	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
Vaccination site pain	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
Malaise	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Peripheral swelling	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Nervous system disorders	3 (1.9%)	3 (1.8%)	6 (1.8%)
Headache	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.5%)
Dizziness	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	2 (1.2%)	3 (1.8%)	5 (1.5%)
Abdominal pain upper	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
Nausea	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
Pancreatitis	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.6%)	4 (2.5%)	5 (1.5%)
Contusion	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Epicondylitis	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Fall	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Ligament sprain	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Spinal compression fracture	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Tooth fracture	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (2.5%)	1 (0.6%)	5 (1.5%)
Back pain	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
Pain in extremity	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
Spinal stenosis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (1.9%)	2 (1.2%)	5 (1.5%)
Eczema	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
Pruritus	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Rash	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Urticaria	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
Cough	0 (0.0%)	2 (1.2%)	2 (0.6%)
Oropharyngeal pain	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Cardiac disorders	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Palpitations	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Vertigo	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

System organ class Preferred term	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)	Overall (N=325)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Breast cancer	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Product issues	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Device physical property issue	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Renal and urinary disorders	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Pollakiuria	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities.
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.
AEs were coded using MedDRA Version 25.0.
Subjects are classified by actual treatment received.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6.5-13. 治療期に認められた因果関係ありと判断された有害事象（重症度別、安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term Severity	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)	Overall (N=325)
Subjects with any ADR(s)	59 (36.4%)	33 (20.2%)	92 (28.3%)
Eye disorders	58 (35.8%)	33 (20.2%)	91 (28.0%)
Conjunctival hyperaemia	48 (29.6%)	14 (8.6%)	62 (19.1%)
Mild	46 (28.4%)	14 (8.6%)	60 (18.5%)
Moderate	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye irritation	3 (1.9%)	7 (4.3%)	10 (3.1%)
Mild	3 (1.9%)	7 (4.3%)	10 (3.1%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Punctate keratitis	2 (1.2%)	6 (3.7%)	8 (2.5%)
Mild	2 (1.2%)	6 (3.7%)	8 (2.5%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry eye	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
Mild	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Erythema of eyelid	4 (2.5%)	0 (0.0%)	4 (1.2%)
Mild	4 (2.5%)	0 (0.0%)	4 (1.2%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abnormal sensation in eye	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
Mild	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Confidential

System organ class Preferred term Severity	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)	Overall (N=325)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye pruritus	3 (1.9%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)
Mild	3 (1.9%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blepharitis	0 (0.0%)	2 (1.2%)	2 (0.6%)
Mild	0 (0.0%)	2 (1.2%)	2 (0.6%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Conjunctival oedema	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Mild	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye discharge	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Mild	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ocular hyperaemia	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Mild	2 (1.2%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blepharal pigmentation	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Mild	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Conjunctival cyst	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Mild	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Conjunctival telangiectasia	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Mild	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye pain	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Mild	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eyelid vellus hair changes	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Mild	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Foreign body sensation in eyes	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Mild	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Growth of eyelashes	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Mild	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System organ class Preferred term Severity	0.002% STN1012600 (N=162)	0.005% Latanoprost (N=163)	Overall (N=325)
Keratitis	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Mild	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Photophobia	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Mild	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
Conjunctivitis	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Mild	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Corneal infection	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Mild	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Moderate	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.3%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Palpitations	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Mild	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Moderate	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: ADR = adverse drug reaction; MedDRA = Medical Dictionary of Regulatory Activities.
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.
Subjects are classified by actual treatment received.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.3.2

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象

STN1012600 群において「虚血性心疾患による溺水吸引」による死亡が 1 例、ラタノプロスト群において「心筋梗塞」による死亡が 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は STN1012600 群においては認められず、ラタノプロスト群においてのみ 2 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は、STN1012600 群では認められなかった。

死亡例の一覧を表 2.7.6.5-14 に、その他の重篤有害事象一覧を表 2.7.6.5-15 に示した。

表 2.7.6.5-14. 死亡例の一覧

Actual Treatment	Subject	Eye(s) affected	Adverse event reported (SOC/Preferred Term)	Onset date (Day)/ Stop date (Day)	TEAE?/Serious?/Severity/ Lead to study discontinuation?/ Causality (attribute)
0.002% STN1012600	12605-3920109-01	Non-ocular	DROWNING DUE TO ISCHAEMIC HEART DISEASE (Cardiac disorders/Myocardial ischaemia)	2022-10-27 (50)/ 2022-10-27(50)	N/Y/Severe/Y/ Not Related (Other (ACCIDENTAL EVENT))
0.005% Latanoprost	12605-3920104-04	Non-ocular	MYOCARDIAL INFARCTION (Cardiac disorders/Myocardial infarction)	2022-11-13 (26)/ 2022-11-13(26)	N/Y/Severe/Y/ Not Related (Other (ACCIDENTAL EVENTS))

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.2

表 2.7.6.5-15. その他の重篤有害事象一覧

Actual Treatment	Subject	Eye(s) affected	Adverse event reported (SOC/Preferred Term)	Onset date (Day)/ Stop date (Day)	TEAE?/Serious?/Severity/ Lead to study discontinuation?/ Causality (attribute)	Action taken to study drug	Outcome
0.005% Latanoprost	12605-3920014-05	Non-ocular	LUMBAR SPINE COMPRESSION FRACTURE (Injury, poisoning and procedural complications/Spinal compression fracture)	2023-04-04 (79)/	Y/Y/Moderate/Y/ Not Related (Other (CAUSED BY FALL))	Drug Withdrawn	Not Recovered /Not Resolved
	12605-3920121-04	Non-ocular	AGGRAVATION OF BILE DUCT STONE (Hepatobiliary disorders/Bile duct stone)	2022-10-15 (-6)/ 2022-12-20 (61)	N/Y/Moderate/N/ Not Related (Other (DUE TO LIFE STYLE))	Not Applicable	Recovered /Resolved

MedDRA Version: 25.0
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.4

(3) 他の重要な有害事象

死亡を除いた有害事象のため投与中止に至った症例は、STN1012600 群で 1.2%（2/162 例）、ラタノプロスト群で 3.7%（6/163 例）報告された（表 2.7.6.5-11）。

有害事象による投与中止例の一覧及び投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.5-16 及び添付資料 5.3.5.1-2 Listing 16.2.7.3 に示した。

表 2.7.6.5-16. 有害事象による投与中止例の一覧

Planned Treatment	Subject	Age(years)/Sex/Race
0.002% STN1012600	12605-3920082-10	28/M/Japanese
	12605-3920131-01	57/F/Japanese
0.005% Latanoprost	12605-3920014-05	75/F/Japanese
	12605-3920017-02	70/M/Japanese
	12605-3920093-09	63/M/Japanese
	12605-3920109-09	82/F/Japanese
	12605-3920130-07	67/F/Japanese
	12605-3920133-06	55/M/Japanese

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Listing 16.2.1

死亡を除いた投与中止に至った有害事象は、STN1012600 群で「結膜充血 (PT: Conjunctival hyperaemia) 」、「眼の異物感 (PT: Foreign body sensation in eyes) 」、「眼脂 (PT: Eye discharge) 」、「頭痛 (PT: Headache) 」、「悪心 (PT: Nausea) 」、「動悸 (PT: Palpitations) 」及び「結膜浮腫 (PT: Conjunctival oedema) 」であったが、共通した有害事象は認められなかった。

ラタノプロスト群で「腰椎圧迫骨折 (PT : Spinal compression fracture) 」、「結膜充血 (PT: Conjunctival hyperaemia) 」、「角膜感染 (PT: Corneal infection) 」、「細菌性結膜炎 (PT: Conjunctivitis bacterial) 」、「乳癌 (PT: Breast cancer) 」及び「眼痛 (PT: Eye pain) 」であった。

STN1012600 群で中止した 2 例について共通した有害事象は認められず、うち 1 例については個々の有害事象で中止に至るものではなかったが、複数の有害事象発現を考慮して中止されたものであった。また、中等度であった「動悸」については 1 日目の点眼翌日には発現せず、2 日目の点眼翌日に発現及び発現日同日に無治療にて消失しており、投薬と発現の時間的関係性は確認できなかった。

(4) 眼科的検査

1) 視力検査

STN1012600 群及びラタノプロスト群ともに、治験薬点眼前後で大きな変動は認めなかった。

2) 細隙灯顕微鏡検査

「結膜充血」について関連した細隙灯顕微鏡検査での結膜充血のスコアは、STN1012600 群及びラタノプロスト群ともに、スコア 2 及び 3 は 2%未満であり、スコア 1 が投与後 2 週及び 4 週でベースラインより発現頻度は増加したが投与後 3 ヵ月／中止時には減少傾向にあり、その減少幅は STN1012600 群の方が大きかった。

(5) 血圧・脈拍数

STN1012600 群及びラタノプロスト群ともに、大きな変動は認めなかった。

(6) 安全性の結論

STN1012600 群及びラタノプロスト群で認められた有害事象発現頻度はそれぞれ 53.1% (86/162 例) 及び 41.7% (68/163 例) であり、STN1012600 群はラタノプロスト群に比べ高かった。程度が中等度であったのは STN1012600 群で 3 例、ラタノプロスト群で 6 例であり、その他はすべて軽度で

あった。また、両群ともに死亡が 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は STN1012600 群においては認められず、ラタノプロスト群においてのみ 2 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

有害事象による投与中止例は STN1012600 群で 1.2%（2/162 例）、ラタノプロスト群で 3.7%（6/163 例）報告された。STN1012600 群で中止した 2 例について共通した有害事象は認められず、うち 1 例については個々の有害事象は軽度で中止に至るものではなかったが、複数の有害事象発現を考慮して中止されたものであった。また、もう 1 例について「結膜浮腫」は軽度であり無治療で回復し、「動悸」は中等度であったが発現日同日に無治療にて消失した。

最も高頻度に認められた有害事象は両群ともに「結膜充血」であり、その発現頻度は STN1012600 群で 31.5%、ラタノプロスト群で 12.9%であった。次いで高頻度に認められた有害事象は STN1012600 群で「点状角膜炎 (3.1%) 」、「COVID-19 (3.1%) 」、「眼そう痒症 (2.5%) 」、「眼瞼紅斑 (2.5%) 」、「上咽頭炎 (2.5%) 」、ラタノプロスト群で「点状角膜炎 (6.7%) 」、「眼刺激 (4.3%) 」、「COVID-19 (3.1%) 」であった。その他の有害事象は両群ともに 2%未満と発現頻度は低かった。

副作用（治験薬との因果関係ありと判断された有害事象）は STN1012600 群で 36.4%（59/162 例）、ラタノプロスト群で 20.2%（33/163 例）であった。最も高頻度に認められた副作用は両群ともに「結膜充血」であり、その発現頻度は STN1012600 群で 29.6%、ラタノプロスト群で 8.6%であった。次いで高頻度に認められた副作用は STN1012600 群で「眼瞼紅斑 (2.5%) 」であり、ラタノプロスト群で「眼刺激 (4.3%) 」、「点状角膜炎 (3.7%) 」であった。STN1012600 群で高頻度に認めた副作用の程度は、「結膜充血」の中等度 2 件を除きすべて軽度で、いずれの事象もすべて治験中あるいは治験終了後に回復した。その他の副作用は両群ともに 2%未満と発現頻度は低かった。

両群ともに発現頻度が最も高かった「結膜充血」について関連した細隙灯顕微鏡検査での結膜充血のスコアは、STN1012600 群においてベースライン時にスコア 1 を 3.7%に認め、Week 2 及び Week 4 で 14.8%及び 14.2%と発現割合が増加していたものの、Month 3／中止時で 8.0%と減少した。また、スコア 2 は Week 2 及び Week 4 で 1.2%及び 1.3%と、ベースライン時に比べ発現割合が微増していたものの、Month 3／中止時では 0.6%と減少した。スコア 3 は Month 3／中止時で 0.6%に認めた。ラタノプロスト群では、ベースライン時にスコア 1 を 1.8%に認め、Week 2 及び Week 4 で 8.3%及び 8.1%と発現割合が増加していたものの、Month 3／中止時で 6.7%とやや減少した。また、スコア 2 は Week 4 及び Month 3／中止時ともに 0.3%認め、スコア 3 はいずれの時期においても認めなかった。

視力検査、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数ではいずれの群においても大きな変動は認めなかった。

以上、STN1012600 群はラタノプロスト群に比べ、有害事象及び副作用の発現頻度は高かったものの、ほとんどが軽度の事象であった。

その主たる事象は「結膜充血」と考えられた。細隙灯顕微鏡検査での結膜充血スコアはいずれの群も投与後 2 週及び 4 週でベースラインより発現頻度は増加したが投与後 3 ヵ月／中止時には減少傾向にあり、その減少幅は STN1012600 群の方が大きかった。

2.7.6.5.2.6　結論

0.002% STN1012600 点眼液は 0.005%ラタノプロスト点眼液に劣らない眼圧下降作用を有することが示された。また、0.002% STN1012600 点眼液は 0.005%ラタノプロスト点眼液に比べ、有害事象及び副作用の発現頻度は高かったものの、安全性に懸念はないと考えられた。

2.7.6.6 第 II 相試験（ONO-9054IOU003）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-3

治験の標題: A 28-Day, Double-masked, Randomized, Parallel-group, Active-controlled Study of ONO-9054 Ophthalmic Solution in Subjects with Ocular Hypertension or Open-angle Glaucoma	
治験責任医師: [redacted] 他計 12 名	
治験実施施設: [redacted] 他計 12 施設	
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 II 相

2.7.6.6.1 治験方法の概略

2.7.6.6.1.1 目的

主要目的:

- ベースラインからの平均日中眼圧（08:00、10:00、12:00、16:00 の 4 時点の平均）の変化量により 0.003% STN1012600 点眼液と 0.005% ラタノプロスト点眼液の有効性を比較する。
- 0.003% STN1012600 点眼液と 0.005% ラタノプロスト点眼液の安全性及び忍容性を比較する。

副次目的:

- 0.003% STN1012600 点眼液と 0.005% ラタノプロスト点眼液の効果を、4 時点又は 5 時点での日中眼圧を測定し比較する。
- 0.003% STN1012600 点眼液と 0.005% ラタノプロスト点眼液におけるベースラインからの各測定時点の眼圧変化量（平均値）と眼圧変化率 (%) を比較する。
- 0.003% STN1012600 点眼液と 0.005% ラタノプロスト点眼液の治療反応率を比較検討する。

2.7.6.6.1.2 治験方法

試験デザインを図 2.7.6.6-1 に示した。

本試験は、多施設共同、並行群間比較、無作為化、二重遮蔽、実薬対照試験であった。

両眼が高眼圧症又は軽度から中等度の開放隅角緑内障患者を対象に、スクリーニング期の後、0.003% STN1012600 点眼液（以下、STN1012600 群）又は 0.005% ラタノプロスト点眼液（以下、ラタノプロスト群）に無作為に割付け、二重遮蔽下で、1 日 1 回、夜に 28 日間両眼投与したときの有効性を比較した。

Confidential

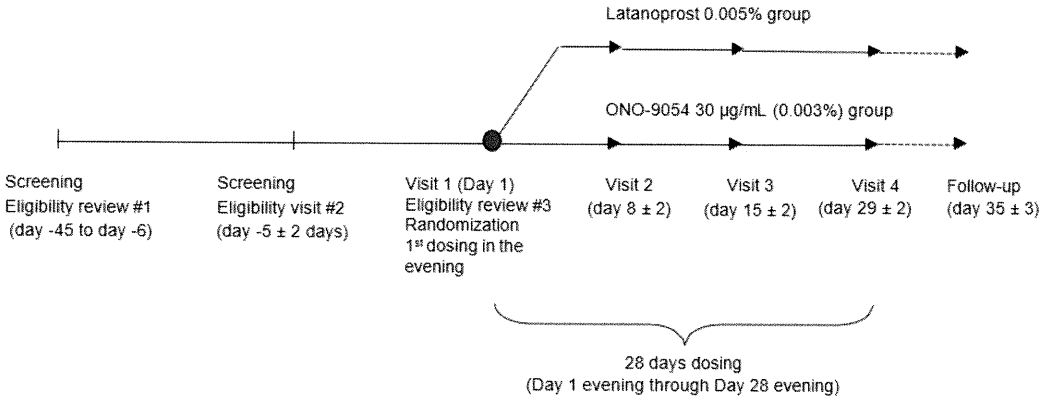


図 2.7.6.6-1. 試験デザイン

2.7.6.6.1.3 被験者数

予定症例数：約 108 例（各群約 54 例）

【設定根拠】

[redacted]という仮定に基づいて見積もられた。

また、[redacted]に考慮された。

2.7.6.6.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象

両眼が高眼圧症又は軽度から中等度の開放隅角緑内障患者

(2) 主な選択基準

1. 同意説明文書署名時に 18～85 歳の男女
2. 両眼が高眼圧症又は軽度から中等度の開放隅角緑内障（色素分散又は偽落屑成分の有無を問わない）の確定診断
3. 治験責任医師の判断により安全にすべての点眼薬のウォッシュアウトが可能
4. 両眼に投与可能である
5. 同じ一眼（適格眼）で08:00の眼圧が24mmHg以上、10:00の眼圧が21mmHg以上；Eligibility review #2 (Day -5± 2days) 及びDay 1/ Eligibility review #3（08:00及び10:00）の眼圧が両眼とも36mmHg未満
6. スクリーニング来院時 (Eligibility review #1) 及びEligibility review #2 (Day -5± 2days)

Confidential

の中心角膜厚が両眼500～620μm

7. スクリーニング来院時 (Eligibility review #1) 及びEligibility review #3 (Day 1) にEarly Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) で測定した最高矯正視力 (BCVA) が +0.7 LogMar以上
8. スクリーニング来院時に、固視点に最も近い視野検査4点のうち少なくとも2点の感度が10dB未満と定義される重度の中心視野欠損が両眼に認められない
9. スクリーニング来院時におけるcup-to disc ratioが両眼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を負ったことがある（例えば、眼窩挫傷、角膜擦過傷、噴出骨折、出血、化学熱傷)。
2. 隅角鏡検査によってグレード2以下（Shaffer分類）の狭隅角
3. スクリーニング来院時 (Eligibility review #1) から過去3ヵ月以内に隅角閉塞又は眼内レーザー手術歴、又は過去6ヵ月以内の屈折矯正手術歴
4. 信頼できるスクリーニング又は眼の評価を妨げるあらゆる状態（ただし、以下に限定されるものではない）
   a. 圧平眼圧計測定（例、信頼性の高い圧平眼圧計による眼圧測定が妨げられる臨床的に問題となる角膜ジストロフィ、上皮及び／又は内皮疾患、角膜の不整及び／又は瘢痕）
   b. 眼底画像検査（例、散瞳薬に対する過敏症）
   c. 隅角鏡検査（例、診察への協力不能、圧平を妨げる可能性のある角膜の状態）
   d. 視野（例、固定や信頼できる視野検査ができない）
5. 本治験期間中及びEligibility review #2 (Day -5± 2days) 前1週間のコンタクトレンズの使用
6. いずれかの眼に眼底の観察や写真撮影を妨げる白内障がある
7. いずれかの眼に水晶体後嚢の裂傷を伴う偽水晶体眼、黄斑浮腫又は黄斑浮腫の既知の危険因子がある
8. スクリーニング来院から過去3ヵ月以内の眼感染（細菌性、ウイルス性又は真菌性）の現病歴又は慢性病歴、又は進行中もしくは再発の眼の炎症（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
9. 治験責任医師等の判断により、いずれかの眼に重大な眼疾患の既往があり、治験薬の使用が禁忌となるか、治験の実施又は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある被験者
10. 神経縁の全部又は一部の消失、固視10度以内の絶対視野欠損、中心視力の損失、又は本試験への参加により進行する危険性のあるその他の欠損を含む、進行性の視神経異常がある
11. 試験の妨げとなる又は試験中に進行する可能性がある臨床的に問題となる眼疾患又は全身性疾患（例、糖尿病性網膜症、黄斑変性）
12. 眼（局所、眼周囲、硝子体内）に対する前治療:
    a. Eligibility review #2 (Day -5± 2days) 前28日以内のステロイド又はグルココルチコイド又はプロスタグランジン製剤
    b. Eligibility review #2 (Day -5± 2days) 前28日以内のβアドレナリン遮断薬

c. Eligibility review #2 (Day -5± 2days) 前 14 日以内のアドレナリン作動薬又は眼アレルギーの治療薬

d. Eligibility review #2 (Day -5± 2days) 前 5 日以内の炭酸脱水酵素阻害薬又はコリン作動薬

及び、Eligibility review #2 (Day -5± 2days) からフォローアップ来院までの間に、上記の治療法の使用又は必要性が予測される場合（治験期間中に治験依頼者が推奨する人工涙液を除く）

13. 前治療:
    a. 経皮吸収型製剤を除く、Eligibility review #2 (Day -5± 2days) 前 28 日以内のステロイド又はグルココルチコイド
    b. Eligibility review #2 (Day -5± 2days) 前 28 日以内に眼圧に影響を及ぼす他の鼻腔内薬
14. シクロオキシゲナーゼ及びプロスタグランジン合成を阻害する眼局所非ステロイド性抗炎症剤の現在の使用
15. 眼圧に影響を及ぼす可能性のある薬剤（交感神経作用薬、β遮断薬、α作動薬、α遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素、モノアミン酸化酵素阻害薬等）をすくなくとも1ヵ月安定した用法・用量で慢性的に投与する。スクリーニング来院前の少なくとも30日間はこれらの薬剤を安定した用法・用量で投与し、適格性確認期間中に変更してはならない。無作為化後の用量の変更又は当該薬剤の追加はすべて記録しなければならない
16. 治験期間中の治験依頼者が推奨する人工涙液を除く、診断を目的としない局所点眼剤の使用
17. 散瞳目薬の使用を禁止された被験者

2.7.6.6.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

0.003% STN1012600 点眼液（製造番号：X441P）

0.005% ラタノプロスト点眼液（市販の Xalatan®、製造番号：X441P）

(2) 用法・用量

1 回 1 滴、1 日 1 回、夜に両眼点眼

(3) 投与期間

スクリーニング期 45 日間、投与期 28 日間

2.7.6.6.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1. 検査・観察スケジュール

Study Period		Screening		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Follow-up
		Eligibility Review #1	Eligibility Review #2	Eligibility Review #3 / Randomization				
Assessment	Study Day	Day -45 to -6	Day-5 (± 2 Days)	Day 1	Day 8 (± 2 Days)	Day 15 (± 2 Days)	Day 29 (± 2 Days) or ET	Day 35 (± 3 Days)
Informed consent		X						
Demography		X						
Ocular and medical history		X	X					
Prior / concomitant medication review		X	X	X	X	X	X	X
Height and weight [1]		X						
Vital signs (blood pressure and heart rate)		X	X		X	X	X	X
Brief physical examination		X		X			X	X
Safety laboratory tests and evaluation [2]		X	X			X	X	X
Viral screen test (HIV, hepatitis B and C)		X						
Substance abuse and alcohol screen		X	X					
Serum FSH test (postmenopausal females)		X						
Pregnancy test (serum βHCG / urine dipstick)		X [17]	X [17]	X	X	X	X [17]	X
Blood sample for genotyping [3]						X		
Ocular Examinations	Symptomatology [4]	X		X	X	X	X	X
	Pupillometry	X		X	X	X	X	X
	Visual acuity (BCVA)	X [18]		X	X	X	X	X [18]
	Iris color, external ocular assessment		X				X	X
	Hyperemia [4]			X	X	X	X	X
	Slit lamp examination	X		X	X	X	X	X
	Intraocular pressure		X [5]	X [6]	X [7]	X [7]	X [6]	X
	Gonioscopy [8]	X [8]						
	Endothelial cell count (at selected sites) [9]	X						X
	Pachymetry for CCT measurement [10]	X	X				X	X

Confidential

Study Period	Screening		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Follow-up
	Eligibility Review #1	Eligibility Review #2	Eligibility Review #3/ Randomization				
Study Day **Assessment**	**Day -45 to -6**	**Day-5 (± 2 Days)**	**Day 1**	**Day 8 (± 2 Days)**	**Day 15 (± 2 Days)**	**Day 29 (± 2 Days) or ET**	**Day 35 (± 3 Days)**
Indirect ophthalmoscopy (with mydriatic eye drops) [10,11]	X	X			X	X	X
Fundus imaging by OCT (with mydriatic eye drops)	X					X [10]	X [10]
Cup to disc ratio (C/D) [11]	X						X
Visual field [12]	X					X	
Eligibility criteria review	X	X	X [13]				
Randomization			X				
Washout of IOP medications [14]	X	X					
Study drug instillation			X [15]	X [15]	X [16]		
Review subject diary				X	X	X	
Collect study medication / diary						X	
AE review			X	X	X	X	X

[1] Height was taken at screening only.
[2] 10-hour fasting condition was required
[3] Optional blood sampling once randomization had occurred if subject consented
[4] Symptomatology / hyperemia had to be completed prior to any procedural drops being administered
[5] Performed at 08:00 and 10:00 hours ± 30 minutes
[6] Performed at 08:00, 10:00, 12:00, 16:00, and 20:00 hours ± 30 minutes
[7] Performed at 08:00, 10:00, 12:00, and 16:00 hours ± 30 minutes
[8] Gonioscopy was not needed if angles were confirmed within the last 6 months
[9] Only performed at selected sites who agreed to participate in an endothelial cell count sub-study
[10] Assessment conducted after the last IOP measurement
[11] C/D ratio measured using OCT. If the C/D ratio could not be measured using OCT then the investigator could measure it during the indirect ophthalmoscopy examination or by slit lamp examination with an accessory lens. The same method used at screening had to be used throughout study
[12] Visual field could be conducted at any time during the visits unless dilation was required. If dilation was required then visual field had to be performed after IOP
[13] Inclusion and exclusion criteria confirmation after 8:00 and 10:00 hours IOP and BCVA followed by randomization
[14] See 表 2.7.6.6-2
[15] Study drug dispensed after confirmation of eligibility on day 1. Subject was to self-instill daily dosing at home at 22:00 ± 2 hours.
[16] Subject continued self-instilled daily dosing at home at 22:00 ± 2 hours. The last self-instilled dose was to be at 22:00 (± 2 hours) on the night before visit 4.
[17] Serum βHCG pregnancy test was conducted at these visits. Urine dipstick test was conducted at all other visits.
[18] With refraction at screening (eligibility review #1) and at follow-up
AE = adverse event; BCVA = best-corrected visual acuity; CCT = central cornea thickness; C/D = cup to disc; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; IOP = intraocular pressure; OCT = optical coherence tomography

Confidential

2.7.6.6.1.7　　併用薬及び併用療法

(1)　併用禁止薬又は併用禁止療法

試験中に禁止された眼圧下降薬を表 2.7.6.6-2 に示した。また、表 2.7.6.6-3 の薬剤は、試験依頼者と協議し、試験責任医師の承認を得ない限り、試験期間の投与期間中を通じて禁止した。

表 2.7.6.6-2. 試験中に禁止された眼圧下降薬

Glaucoma Treatments	Washout Time	Examples
Alpha Agonist	14 days	Apraclonidine hydrochloride 0.5%, 1% Brimonidine tartrate 0.1%, 0.15%
Beta Blocker	28 days	Timolol maleate 0.5% Betaxolol hydrochloride 0.25%, 0.5% Levobunolol HCl ophthalmic solution 0.25%, 0.5% Metipranolol 0.3% Timolol maleate ophthalmic gel forming solution 0.25%, 0.5% Timolol hemihydrate 0.25%, 0.5%
Topical Carbonic Anyhydrase Inhibitor	5 days	Brinzolamide ophthalmic suspension 1% Methazolamide Dorzolamide hydrochloride 2% Acetazolamide
Cholinergic miotic	5 days	Pilocarpine hydrochloride 1%, 2%, 4% Carbachol 0.75%, 1.5%, 3% Pilocarpine hydrochloride gel 4%
Combined medications	28 days	Brimonidine tartrate & timolol maleate Dorzolamide hydrochloride & timolol maleate
Prostaglandin Analogues	28 days	Travoprost 0.004% Bimatoprost 0.01%, 0.03% Tafluprost 0.0015% Latanoprost 0.005%

表 2.7.6.6-3. 併用禁止薬

Drugs that may induce angle closure / or pupil dilation[1]: • tricyclic antidepressants • monoamine oxidase inhibitors • antihistamines • antiparkinsonian drugs • antipsychotic medications • antispasmolytic agents • sulfa containing medications
Systemic drugs that affect IOP: • inderal (beta blocker)

Confidential

Ocular drugs for inflammatory conditions: • fluocinolone acetonide intravitreal implants
Allergy drugs with action on ocular symptoms: • mometasone furoate • loteprednol etabonate • cetirizine
Inhaled steroid drugs for allergy: • fluticasone propionate
Ocular antibiotics
Herbals and drugs that may affect IOP: • medical marijuana • ginko biloba • curcumin
Coagulants that contraindicate frequent blood draws for laboratory assessments
IOP-lowering drugs: • prostaglandin analogues • beta- adrenergic agonists • adrenergic agonists • cholinergic agonists • carbonic anhydrase inhibitors
Ocular immune modulating drugs • restasis

[1] Rhee 2009
IOP = intraocular pressure

2.7.6.6.1.8 評価項目

(1) 主要評価項目

有効性／薬力学：

Day 1 から Day 29 における、ベースライン（08:00、10:00、12:00、16:00 の 4 時点の平均）からの対象眼の平均日中眼圧変化量

(2) 副次評価項目

有効性／薬力学：

以下の測定による 0.003% STN1012600 点眼液と 0.005% ラタノプロスト点眼液の眼圧比較：

1. 特定の測定ポイント Day 8 及び Day 15 の 08:00、10:00、12:00 及び 16:00、Day 29 の 08:00、10:00、12:00、16:00 及び 20:00 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率（実測値及び変化率）
2. Day 8 及び Day 15 の 4 時点（8:00、10:00、12:00 及び 16:00）の平均を用いた主要評価項目の選択された同じ時点での日中眼圧
3. 4 時点（8:00、12:00、16:00 及び 20:00） の平均もしくは 5 時点（8:00、10:00、12:00、16:00 及び 20:00）の平均から計算された日中眼圧

4. 治療応答率

(3) 安全性評価

眼科検査（自覚症状、充血、視力、瞳孔測定、角膜厚、房水セル及びフレア）、有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、血圧・脈拍数、身体検査

2.7.6.6.1.9 統計手法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

主たる解析対象集団はPPSとした。有効性の主要評価項目については、PPSと最大の解析対象集団(FAS)の両方で解析を実施した。主要評価項目以外の有効性解析については、すべての有効性解析をPPSを用いて実施した。さらに、FASに含まれる被験者の90%未満がPPSに含まれる場合は、すべての有効性解析をFASで繰り返した。また、試験結果の完全な解釈を助けるために、FAS被験者の90%以上がPPSに含まれていたとしても、FASに関する解析が実施する場合があった。

i) FAS

FASは、安全性解析対象集団(SAF)のうち、ベースライン後の眼圧測定値が1回以上得られた全被験者から構成された。ベースライン後は、初回投与後に開始した（無作為割付け後の最初の夜に点眼することとした）。1回目の来院(Day 1)時に、被験者に割り付けられた（無作為化）治療とは異なる治験薬キットが交付された場合、FASは割り付けられた治療法を用いて定義した（このような被験者はPPSから除外された）。

ii) PPS

PPSは、FASのうち、無作為割付から試験終了までに大きな治験実施計画書違反がなく（MDRM中に判定）、服薬率が80%を超え、投与期間が21日以上で、Day 1及びDay 29の主要評価時点で眼圧評価が実施された全例とされた。PPSへの組み入れ基準の正確な詳細はSAPに提示されている。

2) 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団(SAF)は、無作為割付後に治験薬を1回以上投与された全被験者から構成された。

(2) 有効性の解析

有効性の解析は以下を満たす有効性評価眼を対象に実施した。

- 選択基準〔同じ一眼（適格眼）で08:00の眼圧が24mmHg以上、10:00の眼圧が21mmHg以上；Eligibility review #2 (Day -5± 2days)及びDay 1/ Eligibility review #3 (08:00及び10:00)の眼圧が両眼とも36mmHg未満〕を満たした眼
- 両眼を適格とした場合、Day 1 08:00の眼圧が高い方の眼を有効性評価眼とした
- 両眼の眼圧が同じ場合、右眼を有効性評価眼とした

Confidential

1) 主要評価項目

主要評価項目は、ベースライン〔Day 1（ベースライン）の 8:00、10:00、12:00、16:00 の 4 時点の平均〕から 4 週間の治療期間終了時の Day 29 までの、対象眼における平均日中眼圧の変化量とした。

眼圧のベースラインからの平均日中眼圧変化量は、平均投与前眼圧を共変量とする共分散分析（ANCOVA）と 2 標本 t 検定を用いて、0.003% STN1012600 点眼液と 0.005% ラタノプロスト点眼液の間で比較した。

2) 副次評価項目

副次評価項目は以下の測定による 0.003% STN1012600 点眼液と 0.005% ラタノプロスト点眼液の眼圧比較であった。

1. 特定の測定ポイント　Day 8 及び Day 15 の 08:00、10:00、12:00 及び 16:00、Day 29 の 08:00、10:00、12:00、16:00 及び 20:00 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率（実測値及び変化率）
2. Day 8 及び Day 15 の 4 時点（8:00、10:00、12:00 及び 16:00）の平均を用いた主要評価項目の選択された同じ時点での日中眼圧
3. 4 時点（8:00、12:00、16:00 及び 20:00）の平均もしくは 5 時点（8:00、10:00、12:00、16:00 及び 20:00）の平均から計算された日中眼圧
4. 治療応答率

最初の 3 つの評価項目の眼圧のベースラインからの変化の実測値及び変化率は、MMRM 解析を用いて解析した。

治療に対する反応については、ベースラインからの眼圧下降率が 20%以上という定義に基づき、二項誤差構造とロジスティックリンク関数を用いた一般化線形モデルにより分析を行った。

(3) 安全性の解析

安全性及び忍容性は、有害事象（発現率及び重症度）、眼科検査、臨床検査、バイタルサイン、身体検査により判定した。

投与群別に、SOC (System Organ Class) を用いて、有害事象の発生率及び重症度を集計した。有害事象を経験した被験者の割合を治療群別に集計した。

眼科検査、臨床検査、バイタルサイン、身体検査は、記述統計学を用いて要約した。

(4) 有意水準

検定の有意水準は両側 5%とし、区間推定の信頼係数は両側 95%とした。

2.7.6.6.2 結果の要約

2.7.6.6.2.1 症例の内訳

本試験のスクリーニングを受けた被験者は計 188 例で、うち 123 例がその後無作為化された（STN1012600 群 62 例、ラタノプロスト群 61 例）。症例の内訳を表 2.7.6.6-4 に示した。

表 2.7.6.6-4. 症例の内訳

	ONO-9054 30 µg/mL (0.003%) (N = 62) n (%)	Latanoprost 0.005% (N = 61) n (%)	Overall (N = 123) n (%)
All randomized subjects	62 (100.0)	61 (100.0)	123 (100.0)
Subjects who completed the study	61 (98.4)	60 (98.4)	121 (98.4)
Subjects who prematurely discontinued study	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
Primary reason for withdrawal			
Adverse event	1 (1.6)	0	1 (0.8)
Other	0	1 (1.6)	1 (0.8)

N = the number of subjects randomized. n = the number of subjects meeting the criterion.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-3 Section 14, Table 14.1.1

2.7.6.6.2.2 解析対象集団

FAS、PPS 及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.6-5 に示した。

表 2.7.6.6-5. FAS、PPS 及び安全性解析対象集団の内訳

	ONO-9054 30 µg/mL (0.003%) (N = 62) n (%)	Latanoprost 0.005% (N = 61) n (%)	Overall (N = 123) n (%)
All randomized subjects	62 (100.0)	61 (100.0)	123 (100.0)
Safety analysis set [1]	62 (100.0)	61 (100.0)	123 (100.0)
Full analysis set [2]	62 (100.0)	61 (100.0)	123 (100.0)
Per protocol analysis set [3]	53 (85.5)	58 (95.1)	111 (90.2)

[1] The SAF included all subjects who received at least 1 dose of study medication after randomization.
[2] The FAS included all subjects in the SAF who had at least 1 post-baseline IOP measurement.
[3] The PPS comprised all subjects in the FAS who did not violate any major entry criteria, did not significantly deviate from the protocol between randomization and study completion, and met criteria of compliance of the study medication and treatment period. N = the number of subjects randomized.
n = the number of subjects meeting the criterion.
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-3 Section 14, Table 14.1.1

2.7.6.6.2.3 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 2.7.6.6-6 に示した。

表 2.7.6.6-6. 被験者背景

		ONO-9054 30 µg/mL (0.003%) (N = 62)	Latanoprost 0.005% (N = 61)	Overall (N = 123)
Age (years)	Mean±SD	65.8±9.35	63.1±10.04	64.5±9.75
	Median	67.5	64.0	66.0
	Range	43, 82	29, 78	29, 82
Age category (years) n (%)	< 50	3 (4.8)	4 (6.6)	7 (5.7)
	≥ 50	59 (95.2)	57 (93.4)	116 (94.3)
Sex n (%)	Male	28 (45.2)	28 (45.9)	56 (45.5)
	Female	34 (54.8)	33 (54.1)	67 (54.5)
Race n (%)	White	46 (74.2)	43 (70.5)	89 (72.4)

Confidential

		ONO-9054 30 µg/mL (0.003%) (N = 62)	Latanoprost 0.005% (N = 61)	Overall (N = 123)
	Black or African American	15 (24.2)	16 (26.2)	31 (25.2)
	Asian	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (2.4)
Race category n (%)	White	46 (74.2)	43 (70.5)	89 (72.4)
	Non-white	16 (25.8)	18 (29.5)	34 (27.6)
Ethnicity n (%)	Not Hispanic or Latino	59 (95.2)	51 (83.6)	110 (89.4)
	Hispanic or Latino	3 (4.8)	10 (16.4)	13 (10.6)
Body mass index (kg/m^2) at screening	Mean±SD	30.120±5.5934	30.689±6.6390	30.402±6.1157
	Median	29.055	30.420	29.690
	Range	19.02, 44.06	16.23, 52.31	16.23, 52.31

N = the number of subjects in the analysis set; n = the number of subjects meeting the criterion; SD = standard deviation
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-3 Section 14, Table 14.1.3.1

2.7.6.6.2.4 有効性

- 有効性の主要評価項目の結果から、平均日中眼圧のベースラインからの変化量は、ラタノプロスト群(-6.6mmHg)と比較して STN1012600 群(-7.2mmHg)で大きかったが、この差は 5%水準では統計的に有意ではなかった。
- STN1012600 群の標準偏差は、主要解析ではラタノプロスト群よりも幅が大きかったが、探索的解析では、Day 8、Day 15、Day 29 の標準偏差に統計的有意差は認められなかった。眼圧の低下は Day 8 までに両投与群で認められ、その後の低下は治療期間の残りの期間維持された。
- STN1012600 群は、評価した 13 時点のうち 13 時点すべてにおいて、ベースラインからの平均変化量について数値的にラタノプロスト群よりも優れていた。08:00 では 2 群間の差は小さかったが、10:00、12:00、特に 16:00 及び 20:00（20:00 の評価は Day 29 のみ実施）の他の測定時点では、ラタノプロスト群と比較して STN1012600 群で眼圧の低下が大きかった。
- FAS 及び代替眼を用いた主解析、未調整平均値、平均日中眼圧変化率及び各種感度解析についても、同様の結果が認められた。
- 副次評価項目である「治療に対する反応性」について、割合及びカテゴリー別の変化に基づく解析を行った結果、08:00、10:00 及び 12:00 時点では概ね投与群間に統計的な有意差は認められなかったが、16:00 及び 20:00 時点では STN1012600 群に有利な統計的有意差に近づくか、又は達成されたものがほとんどであった。

  また、STN1012600 群では、これらの解析において、レスポンダーの高いカテゴリーの被験者が多い傾向が認められた（すなわち、眼圧下降率が 40%以上、又は 17、16、15mmHg 以下に低下）。
- STN1012600 群の 6 例 (11.3%) は、眼圧が適格と判定された 13 時点のうち、0 又は 1 時点でのみ 20%以上の反応が認められ、反応不良例と判定された。ラタノプロスト群で反応不良と分類された被験者はいなかった。
- 副次評価項目である Day 8、Day 15 及び Day 29 のいずれかの 4 時点又は 5 時点を用いて、ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率を分析したところ、主要評価項目と同様の結果が示され、16:00 及び 20:00 の遅い時点で認められた治療群間の差は大きかった。
- 治療効果が得られるまでの期間又は最低眼圧値については、両群間に統計的有意差は認められなかった。

・ 全体的な有効性の結果から、夜の投与後、8:00 の評価では両薬剤とも同程度の有効性を示したが、0.005% ラタノプロスト点眼液と比較して 0.003% STN1012600 点眼液の方がより長時間効果が持続し、0.003% STN1012600 点眼液の被験者の方がより大きな眼圧下降を達成した割合が多かったことが示唆された。

2.7.6.6.2.5 安全性

(1) 有害事象の要約

本試験の有害事象は、治験薬の初回投与から経過観察期間終了時まで収集した。試験治療下で発生した有害事象 (TEAE) の発生率は、STN1012600 群とラタノプロスト群で同程度であった。STN1012600 群で 22 例 (35.5%) 37 件、ラタノプロスト群で 18 例 (29.5%) 35 件の TEAE が報告された。TEAE の過半数は軽度と判定され、中等度と判定された TEAE が 1 件以上認められた被験者は STN1012600 群で 12.9%、ラタノプロスト群で 4.9%に過ぎなかった（高度と判定された TEAE はなかった）。TEAE を発現した被験者の大半で、治験薬との因果関係ありと判定された。STN1012600 群では 22 例中 18 例 (81.8%) に関連した TEAE が認められたのに対し、ラタノプロスト群では 18 例中 13 例 (72.2%) に関連した TEAE が認められた（各治療群の被験者総数に対する割合を計算すると、それぞれ 29.0%と 21.3%となる）。STN1012600 群の 1 例のみで非動脈炎性虚血性視神経症の SAE が認められたが、これは治験薬とは関連性がないと報告された。また、STN1012600 群のもう 1 例が結膜充血と眼不快感の TEAE により試験を中止し、これは治験薬と関連性があると考えられた。試験中に死亡した被験者はいなかった。

表 2.7.6.6-7. 有害事象の発現頻度

	ONO-9054 30 µg/mL (0.003%) (N = 62)		Latanoprost 0.005% (N = 61)	
	Events	Subjects (%)	Events	Subjects (%)
Total number of TEAEs	37	22 (35.5)	35	18 (29.5)
Total number of serious TEAEs	1	1 (1.6)	0	0
Total number of subjects with TEAEs leading to withdrawal		1 (1.6)		0
Total number of subjects with TEAEs leading to death		0		0
Severity[1]				
Mild		14 (22.6)		15 (24.6)
Moderate		8 (12.9)		3 (4.9)
Severe		0		0
Relationship to study medication[1,2]				
Unrelated		4 (6.5)		5 (8.2)
Related		18 (29.0)		13 (21.3)

TEAEs were defined as AEs occurring after first dose of medication. AEs with unknown onset date / time were considered to be treatment-emergent unless the stop date / time was known to be before the first dose of study medication.
1 If a subject experienced more than 1 TEAE in any 1 PT, the subject was counted once at the most severe or most related event.
2 Unrelated AEs were those classified as not related / unlikely related. Related AEs were those classified as possibly related, probably related or definitely related.
AE = adverse event; N = the number of subjects in the analysis set; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-3 Section 14, Table 14.3.1.1

Confidential

表 2.7.6.6-8. 有害事象一覧（>1 例）

System organ class Preferred term	ONO-9054 30 µg/mL (0.003%) (N = 62) Events	 Subjects (%)	Latanoprost 0.005% (N = 61) Events	 Subjects (%)
Total number of TEAEs	37	22 (35.5)	35	18 (29.5)
Eye disorders	31	21 (33.9)	25	14 (23.0)
Conjunctival hyperaemia	14	12 (19.4)	5	5 (8.2)
Vision blurred	3	3 (4.8)	0	0
Abnormal sensation in eye	2	2 (3.2)	2	2 (3.3)
Visual acuity reduced	2	2 (3.2)	1	1 (1.6)
Punctate keratitis	2	2 (3.2)	3	3 (4.9)
Dry eye	1	1 (1.6)	2	2 (3.3)
Eye discharge	1	1 (1.6)	3	2 (3.3)
Eye pruritus	0	0	2	2 (3.3)
Episcleral hyperaemia	0	0	2	2 (3.3)
General disorders and administrative site conditions	2	2 (3.2)	6	6 (9.8)
Instillation site pain	2	2 (3.2)	5	5 (8.2)
Infections and infestations	1	1 (1.6)	4	3 (4.9)
Nasopharyngitis	0	0	2	2 (3.3)

TEAEs were defined as AEs occurring after the first dose of medication. AEs with unknown onset date / time were considered to be treatment-emergent unless the stop date / time was known to be before the first dose of study medication.
If a subject experienced more than 1 TEAE in any 1 PT, the subject was counted once for each SOC and once for each PT. AEs were coded using the MedDRA Dictionary, version 17.0.
AE = adverse event; N = the number of subjects in the analysis set; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse
Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-3 Section 14, Table 14.3.1.2

(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。

この試験で認められた重篤な有害事象は 1 件のみであった。被験者番号 102-007 は非動脈炎性前部虚血性視神経炎を発症した 82 歳の女性(身長 157.7cm、重量 61.2kg)であった。被験者の既往歴は、高血圧（Normodyne と Micardis を投与）、高脂血症（Crestor を投与）、消化不良（Prilosec を投与）、高度の変形性関節症（meloxicam と Vicodin を投与）、貧血（iron を投与）であった。また、下肢静止不能症候群に対して Mirapex を併用した。

本被験者は本試験に登録され、治験実施計画書に従い、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の最終投与を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日朝、被験者は治験来院のために来院した。右眼の BCVA は 83 文字であった。試験終了後に試験実施計画書で義務付けられた評価スケジュールに基づき、OCT 検査を実施し、OCT 読影センターに画像を送付した。被験者は拡張検査を受けた。読影センターは OCT 画像で視神経乳頭の腫脹を検出した。治験責任医師は、夕方遅く OCT の結果を検討し、非動脈炎性前部虚血性視神経炎と診断し、被験者は評価のため救急外来に紹介された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、同医療機関は電子メールで視神経乳頭浮腫の通知を受けた。同日、血液検査で側頭動脈炎は否定され、赤血球沈降速度は 18（単位／基準範囲不明）であった。心エコー図と頸動脈ドップラー検査が主治医から指示された。経胸壁心エコー図では、軽度の三尖弁逆流とグレード 2 の拡張機能障害が認められた。左心室機能は正常で、推定駆出率は 55～60%であった。頚動脈ドップラー試験では、両側のプラーク形成は最低限であった。全体的な印象は両側性のクラス II の疾患（直径減少が 50%未満）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日朝、右眼の BCVA が 71 文字で視神経が安定したと判断された。治験責任医師によると、本事象は視力低下の後遺症を伴い回復／解消し

た。治験責任医師は、非動脈炎性虚血性視神経炎は治験薬との関連性なし／おそらく関連性なし、治験実施計画書との関連性なしと判断した。

(3) 他の重要な有害事象

1 例が有害事象のため試験を中止した。被験者番号 110-023 は身長 177.8cm、重量 112.0kg、肥満度指数 35.4 kg/m^2 の 58 歳の男性であった。

既往歴として、1976～77 年に腹部ヘルニア（回復）、2004 年から季節性アレルギー、2013 年から開放隅角緑内障、2014 年から白内障があった。

全身薬として Benadryl、眼科薬として phenylephrine、fluorescein sodium 及び benoxinate hydrochloride（試験中の診断目的で使用）を併用しており、無作為に割り付けられ、0.003% STN1012600 点眼液が投与された。

治療開始 2 日後に中等度の結膜充血を発症し 3 日間持続し、治療開始 3 日後に軽度の瞬目時の不快感を認め 2 日間持続した。治験責任医師により、結膜充血の有害事象は治験薬との因果関係ありと判断され、また、軽度の瞬目時の不快感の有害事象はおそらく関連ありと判断されたため、0.003% STN1012600 点眼液の投与を継続できなかった。有害事象は治験薬の投与中止後に自然消失した。被験者はその後試験を中止した。

(4) 眼科検査

羞明、そう痒、流涙、乾燥、及び眼脂に関する眼の症状スコアは、2 群間でほぼ同じであった。

試験期間中に認められた充血スコアの変化はわずかであり、2 群におけるベースラインからの変化に顕著な差は認められなかった。

ラタノプロスト群と比較して STN1012600 群では平均 BCVA 文字スコアの増加（改善）が大きかったものの、全評価時点における LogMAR スコアのベースラインからの変化量は 2 つの投与群で同程度であったことから、BCVA スコアについては 2 つの投与群間で大きな差は認められなかったとの結論に至った。

C/D 比、細隙灯顕微鏡検査、網膜神経線維層、前房細胞及びフレアグレード、細隙灯顕微鏡による球結膜充血グレード、視野、パキメトリー、瞳孔径、眼底所見について、治療群間に顕著な差は認められず、いずれの治療法でも眼に対する有害作用を示唆する所見は認められなかった。

ラタノプロスト群の方が STN1012600 群（1 例）と比較して、試験期間中に眼の色調に変化が認められた被験者（4 例）が多かったが、変化は小さく、2 つの評価方法による結果は一貫していなかった。

内皮細胞数については、2 投与群間に差が認められ、細胞密度についてはラタノプロスト群に比べ STN1012600 群で減少が認められたが、その変化は小さく、臨床的に問題となる変化ではなかった。

(5) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）

臨床検査パラメータにわずかな変化がみられたが、一貫した傾向は認められず、ベースラインからの変化についても 2 群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

臨床検査値が正常範囲外の値を1つ以上示した例数は各投与群で同程度であったが、ほとんどの変化は一過性であり、治験薬投与に伴う異常値の傾向は認められなかった。有害事象として報告された臨床検査結果はなかった。

(6) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからのわずかな変化が、平均値の経時的な変化として認められたが、一貫した傾向は認められず、ベースラインからの変化のいずれにおいても、2投与群間に顕著な差は認められなかった。

(7) 安全性の結論

- 治療期間は2つの投与群でほぼ同じであり、平均値はSTN1012600群27.8日、ラタノプロスト群28.3日であった。
- TEAEの発生率は、ラタノプロスト群 (29.5%) と比較してSTN1012600群 (35.5%) で同程度であった。
- 報告された最も頻度の高いTEAEは結膜充血であり、ラタノプロスト群 (8.2%) と比較してSTN1012600群 (19.4%) で発現例数が多かった。しかし、この試験では、異なる試験実施医療機関により、一貫性のない充血の報告書が見られたことに留意すべきである。
- TEAEはSTN1012600群の方が発現率が高く、中等度と判定されたTEAEが1件以上認められたのはSTN1012600群では12.9%であったのに対し、ラタノプロスト群では4.9%であった（いずれの投与群でも高度と判定されたTEAEはなかった）。
- TEAEが報告された被験者の過半数では、治験薬との因果関係ありと判定され、STN1012600群では全体で29.0%、ラタノプロスト群では21.3%で治験薬との因果関係ありの有害事象が認められた。
- STN1012600群の1例において、投与開始28日後に重篤な有害事象である中等度の非動脈炎性虚血性視神経症が報告された。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」とされた。
- STN1012600群の1例は、投与開始2日後に中等度の結膜充血と、投与開始3日後に軽度の瞬目時の不快感が認められた。結膜充血は治験薬との因果関係ありと判断され、眼部不快感はおそらく関連ありと判断された。被験者はこれらの事象のため試験を中止した。
- 羞明、そう痒、流涙、乾燥、及び眼脂に関する眼の症状スコアは、2群間でほぼ同じであった。
- 試験期間中に認められた充血スコアの変化はわずかであり、2群におけるベースラインからの変化に顕著な差は認められなかった。
- ラタノプロスト群と比較してSTN1012600群では平均BCVA文字スコアの増加（改善）が大きかったものの、全評価時点におけるLogMARスコアのベースラインからの変化量は2つの投与群で同程度であったことから、BCVAスコアについては2つの投与群間で大きな差は認められなかったとの結論に至った。
- C/D比、細隙灯顕微鏡検査、網膜神経線維層、前房細胞及びフレアグレード、細隙灯顕微鏡による球結膜充血グレード、視野、パキメトリー、瞳孔径、眼底所見について、治療群間に顕著な差は認められず、いずれの治療法でも眼に対する有害作用を示唆する所見は認められなかった。

- ラタノプロスト群の方がSTN1012600群（1例）と比較して、試験期間中に眼の色調に変化が認められた被験者（4例）が多かったが、変化は小さく、2つの評価方法による結果は一貫していなかった。
- 内皮細胞数については、2投与群間に差が認められ、細胞密度についてはラタノプロスト群に比べSTN1012600群で減少が認められたが、その変化は小さく、臨床的に問題となる変化ではなかった。
- 臨床検査パラメータにわずかな変化がみられたが、一貫した傾向は認められず、ベースラインからの変化についても2群間で臨床的に重要な差は認められなかった。
- 臨床検査値が正常範囲外の値を1つ以上示した例数は各投与群で同程度であったが、ほとんどの変化は一過性であり、治験薬投与に伴う異常値の傾向は認められなかった。有害事象として報告された臨床検査結果はなかった。
- バイタルサインのベースラインからのわずかな変化が、平均値の経時的な変化として認められたが、一貫した傾向は認められず、ベースラインからの変化のいずれにおいても、2投与群間に顕著な差は認められなかった。
- 全体として、0.003% STN1012600点眼液は0.005% ラタノプロスト点眼液と同様の安全性プロファイルを示し、本治験により新たな安全性上の懸念点は生じなかったと判断できる。

2.7.6.6.2.6 結論

有効性の主要評価項目の結果から、平均日中眼圧のベースラインからの変化量は、ラタノプロスト群 (-6.6mmHg) と比較して STN1012600 群 (-7.2mmHg) で大きかったが、この差は5%水準では統計的に有意ではなかった。概して、有効性の結果は、夜の投与後、両治療は08:00の評価で眼圧下降に同様に有効であったが、0.005% ラタノプロスト点眼液と比較して0.003% STN1012600点眼液ではより長時間効果の持続が認められたことを示唆している。このように、0.003% STN1012600点眼液は、前日の夜の投与後、日中の早い時期帯には0.005% ラタノプロスト点眼液と同等の効果を示し、日中の遅い時間帯には0.005% ラタノプロスト点眼液よりも高い効果を示す可能性がある。0.003% STN1012600点眼液の投与を受けた被験者は治療に対する反応も大きい傾向があり、0.003% STN1012600群ではベースラインからの眼圧下降率が40%以上で、眼圧絶対値17 mmHg以下を達成した被験者が多かった。

0.003% STN1012600点眼液は、0.005% ラタノプロスト点眼液と同様の安全性プロファイルを有することが認められ、本試験により新たな安全性の懸念は示されなかった。

2.7.6.7 第 II 相試験（012603SA）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-4

治験の標題: An Exploratory Study to Assess the 24-hour Intraocular Pressure (IOP) Lowering Characteristics, Duration of Action and Safety of DE-126 Ophthalmic Solution 0.002% versus Latanoprost Ophthalmic Solution 0.005% in Subjects with Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	
治験責任医師: [redacted] 他計 5 名	
治験実施施設: [redacted] 他計 5 医療機関	
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 II 相

2.7.6.7.1 治験方法の概略

2.7.6.7.1.1 目的

主要目的:

0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）の 24 時間眼圧下降特性を 0.005% ラタノプロスト点眼液と比較し、両点眼液を 1 日 1 回、夜に 3 ヵ月間点眼し、比較検討する。

副次目的:

3 ヵ月目+1 日目の投与後 48 時間までの 0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）の作用持続時間を評価し、0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）の 24 時間眼圧効果の追加特性を 0.005% ラタノプロスト点眼液と比較する。

探索的目的:

0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）又は 0.005% ラタノプロスト点眼液を 3 ヵ月間投与した時の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の被験者の QOL を Glaucoma Quality of Life (GQL)–15 Questionnaire を用いて探索的に比較する。

また、被験者による眼圧自己測定の結果を得る。

安全性目的:

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の被験者を対象に、0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）の QD 投与の安全性プロファイルを評価する。

2.7.6.7.1.2 治験方法

試験デザインを図 2.7.6.7-1 に示した。

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の被験者を対象に、0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）と 0.005% ラタノプロスト点眼液を比較した 24 時間眼圧下降特性、作用持続時間、安全性を評価する探索的、無作為化、責任医師遮蔽、実薬対照、並行群間比較、多施設共同試験であった。本試験は、最長 35 日間のスクリーニング期間及び 3 ヵ月間の治療期から構成された。

治療期には、適格被験者を 0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤） QD の夜投与群（以下、STN1012600 群）又は 0.005% ラタノプロスト点眼液 QD の夜投与群（以下、ラタノプロスト群）のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付け、3 ヵ月間治験薬を投与した。本試験は、ベースライン、Week 6 +1day 及び Month 3 +1day の 3 回の一泊入院を含んだ。有害事象を評価するため、治験薬の最終投与から約 2 週間後に電話による追跡確認を実施した。

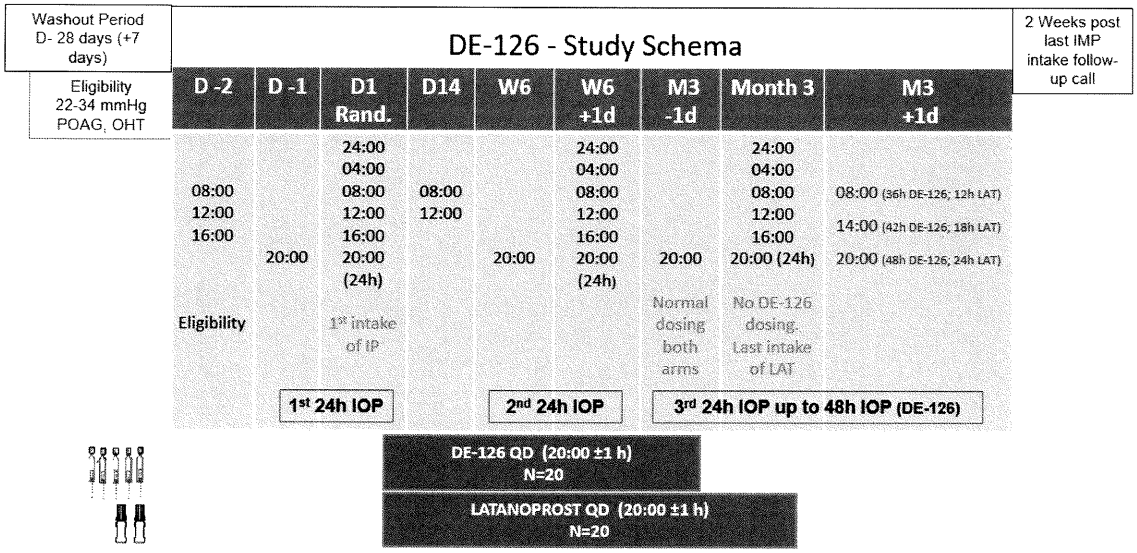


図 2.7.6.7-1. 試験デザイン

2.7.6.7.1.3 被験者数

約 40 例（各投与群 20 例）

【設定根拠】

仮説検定は計画されていなかったため、統計的検出力の計算は実施しなかった。主要評価項目及び主要な探索的評価項目の分析において、群間差を検出するための探索的／実施可能性試験に十分であると判断された被験者数は、各投与群 20 例であった。

Confidential

2.7.6.7.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象

両眼に原発開放隅角緑内障の診断を受けた被験者及び片眼に原発開放隅角緑内障、他眼に高眼圧症の診断を受けた被験者

(2) 主な選択基準

1. 各眼の BCVA が+0.60 logMAR （Snellen equivalent 20/80）以上
2. 各眼の中心角膜厚が 480μm 以上 600μm 以下
3. 各眼の前房隅角が Shaffer の分類で 2 以上
4. Visit 2 （適格性、Day -2）のすべての眼圧測定時点（08:00、12:00、16:00）の眼圧が、少なくともいずれか一方の眼（同一眼）が 22mmHg 以上であり、両眼とも 34mmHg 以下である

(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信頼性の高い 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重度の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／又は単純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、加齢黄斑変性等）を有する
6. 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
7. 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
8. 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

2.7.6.7.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

- 0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）（製造番号：0026501）
- 0.005% ラタノプロスト点眼液（製造番号：DY6446; EM2936 EG6208; FC4768; FG0186）

(2) 用法・用量

- 0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）：1 回 1 滴、1 日 1 回 (20:00 ±1 h) 、両眼点眼
- 0.005% ラタノプロスト点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回 (20:00 ±1 h) 、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

- 0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）：Day 1～Day 89 点眼
- 0.005% ラタノプロスト点眼液：Day 1～Day 90 点眼

2.7.6.7.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.7-1 に示した。

Confidential

表 2.7.6.7-1. 検査・観察スケジュール

	Washout Period			Treatment Period DE-126 (3 Months – 1d) / Treatment Period Latanoprost (3 Months)									Follow-up Period
	Visit 1 Screening *	Washout (up to 4 weeks) Optional Visit 1a	Visit 2	Visit 3		Visit 4	NA	Visit 5		NA	NA	Visit 6 Study Exit/ Early Termination **			2 weeks Post Last Study Drug Intake
			Eligibility*	Baseline Pre-Dose	Baseline 1st Dose	Week 2	W4	Week 6	W6 +1d	W8	W10	Month 3 –1d	Month 3	Month 3 +1d	
Study day	D -28		D -2	D -1	D1	D14	D28	D42	D43	D56	D70	D89	D90	D91	
Visit window in days	+7		NA	NA	NA	±3	±7	±7	NA	±7	±7	±7	NA	NA	+7
Signed and dated informed consent [a]	X														
Inclusion / Exclusion Criteria	X		X												
Demographics and Medical History	X														
Other prior or Concomitant Medications / and Therapies / Procedures	X	X	X	X	X	X		X	X			X	X	X	
Check of Subject's Dosing Compliance						X		X				X			
AEs [b]	X	X	X	X	X	X		X	X			X	X	X	X
Pregnancy Test [c]	X		X					X						X	
Vital Signs (blood pressure / pulse rate) [d]	X				X (08:00)				X (08:00)				X (08:00)		
Refraction [e]	X														
BCVA [f]	X	X	X (08:00)	X		X (08:00)		X				X		X (08:00)	
Hyperemia [g]			X (08:00)	X		X (08:00)		X				X		X (08:00)	
Slit-Lamp Biomicroscopy [h]	X	X	X (08:00)	X	X (16:00)	X (08:00)		X	X (16:00)			X	X (16:00)	X (08:00)	
IOP [i]	X	X	08:00 12:00 16:00	20:00	24:00 04:00 08:00 12:00 16:00 20:00	08:00 12:00		20:00	24:00 04:00 08:00 12:00 16:00 20:00			20:00	24:00 04:00 08:00 12:00 16:00 20:00	08:00 14:00 20:00	

Confidential

	Washout Period				Treatment Period DE-126 (3 Months – 1d) / Treatment Period Latanoprost (3 Months)									Follow-up Period
	Visit 1 Screening*	Washout (up to 4 weeks) Optional Visit 1a	Visit 2	Visit 3		Visit 4	NA	Visit 5		NA	NA	Visit 6 Study Exit / Early Termination * *			2 weeks Post Last Study Drug Intake
			Eligibility *	Baseline Pre-Dose	Baseline 1st Dose	Week 2	W4	Week 6	W6 +1d	W8	W10	Month 3 –1d	Month 3	Month 3 +1d	
Instill study medication after 20:00 IOP at site by unmasked site staff and record dosing					X			X	X			X	X (Latanoprost only)		
iCare HOME2 daily IOP measurements [j]					X										
iCare HOME2 serial IOP measurements [k]							X			X	X				
Pachymetry [l]	X														
Gonioscopy [m]	X														
Visual Field [n]	X														
Ophthalmoscopy [o]	X (with pupils dilated)		X (with pupils dilated)											X (with pupils dilated)	
Laboratory safety tests (hematology, chemistry, urinalysis) [p]	X												X		
Blood Sampling for PGx [q]						X									
Randomization					X										
Dispense Study Medication					X				X						
GQL15 questionnaire [r]			X (08:00)						X				X		
Collect Study Medication								X				X			
Phone Call [s]						X	X	X		X	X	X			X

* Visit 1 (Screening) and Visit 2 (Eligibility, D -2) may be combined into one visit for treatment-naïve subjects as long as the additional requirements of Visit 2 (Eligibility, D -2) are fulfilled on the day of the combined visit.

* * If the study drug administration is discontinued prior to Visit 6, then to the extent possible, all procedures for Study Exit / Early Termination (Month 3) will be performed on the day of early termination. In addition, a pregnancy test (if applicable), BCVA, hyperemia assessment, and ophthalmoscopy (with pupils dilated) will be performed. Furthermore, at early termination visits, only one IOP measurement will be performed.

a. Informed Consent Form must be signed and dated before study procedures are performed. Informed consent for the optional PGx laboratory research study may be obtained at any visit prior to study exit.

Confidential

b. AE will be recorded starting after the signing of the informed consent form. During the investigator-masked period, regardless of the source of the reported occurrence of an AE in a subject, the masked investigator will assess the causality of the AE.
c. A urine pregnancy test will be conducted for all female subjects of childbearing potential.
d. Vital signs (resting blood pressure and pulse rate) will be collected while the subject is in the sitting position.
e. Refraction will be performed at the screening visit. If more than 10 letters in BCVA are lost compared to the screening visit at any time during the study, then refraction should be performed again.
f. BCVA examination will be completed before the 08:00 IOP measurement at Visits 2, 4, and 6 (Month 3 +1d). At Visit 3 (D -1), Visit 5 (Week 6, D42), and Visit 6 (Month 3 -1d, D89), BCVA will be performed within 6 hours before the 20:00 IOP.
g. Presence / severity of hyperemia will be assessed using a set of photographs (Efron Grading scale) as a reference for rating. Grading for hyperemia must be completed before any IOP measurements. At Visit 2 (D -2), Visit 4 (Week 2), and Visit 6 (Month 3 +1d), hyperemia assessment will be performed before the 08:00 IOP measurement. At Visit 3 (D -1), Visit 5 (Week 6, D42), and Visit 6 (Month 3 -1d, D89), hyperemia assessment will be performed within 6 hours before the 20:00 IOP.
h. Slit-lamp biomicroscopy examination must be completed before IOP measurement. Aqueous flare and cell evaluation will be performed before fluorescein instillation. At Visit 2 (D -2), Visit 4 (Week 2), and Visit 6 (Month 3 +1d), slit-lamp biomicroscopy will be performed before the 08:00 IOP measurement. At Visit 3 (D1), Visit 5 (Week 6 +1d) and Visit 6 (Month 3) only Corneal Fluorescein Staining will be performed before the 16:00 IOP measurement. At Visit 3 (D -1), Visit 5 (Week 6, D42), and Visit 6 (Month 3 -1d, D89), slit-lamp biomicroscopy will be performed within 6 hours before the 20:00 IOP.
i. IOP measurements will be performed after BCVA measurement and slit lamp biomicroscopy. IOP will be measured from both eyes using Goldmann applanation tonometry during the waking hours (08:00, 12:00, 16:00, 20:00) and Perkins tonometry during the sleeping hours (24:00, 04:00) in the supine position. At all scheduled time points an IOP window of ±60 min is allowed.
j. Optional IOP measurements with iCare HOME2 in the morning (approximately between 07:00 and 09:00). Subjects are allowed to measure their daily IOP (using iCare HOME2 tonometer) more frequently as needed.
k. Subjects participating in optional IOP measurements at home will take serial IOP measurements with iCare HOME2 as much as possible on two days of their choice during Weeks 4, 8, and 10, at the following five time points: upon waking up (approximately between 07:00 - 09:00), approximately between 11:00 - 13:00, 15:00 - 17:00, before dosing (20:00 ±60 min) and once during the mid-night (early morning approximately between 03:00 - 06:00).
l. Pachymetry will be performed after IOP measurement at Visit 1 (Screening).
m. If gonioscopy was performed within 3 months (90 days) prior to screening and was documented in the subject's records, no additional screening gonioscopy examination is necessary. If needed, gonioscopy will be performed after IOP measurement at Visit 1 (Screening).
n. If visual field test was performed within 3 months (90 days) prior to screening and was documented in the subject's records, no additional screening visual field test is necessary. If needed, visual field test will be performed before IOP, pachymetry, and gonioscopy (if applicable) at Visit 1 (Screening).
o. Ophthalmoscopy with pupils dilated will be performed at Visit 1 (Screening), Visit 2 (Eligibility, D -2), and Visit 6 (Study Exit, Early Termination, Month 3 +1d), after the last IOP measurements. In case of early termination, ophthalmoscopy needs to be performed at that visit with pupils dilated.
p. At Visit 1 (Screening) and at Visit 6 (Study Exit / Early termination, Month 3), the blood draw for hematology and chemistry laboratory tests and the urine sample for urinalysis will be obtained at the local laboratory in the fasting or non-fasting state.
q. Blood sampling for the PGx laboratory research study may be performed at any visit after PGx informed consent is obtained, subject is randomized, and study drug dosing has begun.
r. GQL-15 questionnaire will be administered by subject. The GQL-15 will be completed by the subject at Visit 2 (Eligibility, D -2) prior to 08:00 IOP measurement, at Visit 5 (Week 6 +1d), and Visit 6 (Month 3), at any time during the visits.
s. Subjects will be informed that they will be reminded by phone to take study medication on the day before Visit 4 (Week 2), Visit 5 (Week 6), and Visit 6 (Month 3 -1d). Participating subjects will also be reminded few days before Week 4, Week 8, and Week 10 to take serial IOP measurements with iCare HOME2. In the Follow-up Period, subjects will be contacted by phone to collect AE information, if any, after 2 weeks post last study drug administration.

Confidential

2.7.6.7.1.7　　併用薬及び併用療法

(1)　併用禁止薬又は併用禁止療法

・ 試験期間中の塩化ナトリウム／塩化カリウム点眼液、白内障治療剤（グルタチオン、ピレノキシン等）、ビタミン B12 製剤（シアノコバラミン等）、市販のドライアイ用人工涙液／点眼液、試験薬以外のすべての眼科用薬の使用。

- 人工塩化ナトリウム／塩化カリウム点眼液、白内障治療剤、ビタミン B12 製剤、市販のドライアイ用人工涙液／点眼薬を併用する場合は、試験薬とこれらの眼科治療薬の使用間に少なくとも 10 分の間隔を空けなければならない（試験薬を先に投与する）。

・ 試験期間中の全身投与されたすべての眼圧降下薬（経口又は静脈内 CAI、経口グリセロール等）。

・ 試験期間中の眼、眼周囲、吸入、経鼻、又は全身性の副腎皮質ステロイド剤（関節注射を除く）。

・ 試験期間中のプラグ又は焼灼による涙道／涙点閉塞。

眼圧に影響を及ぼすことが知られている全身薬又は局所薬を開始又は変更する（例えば、β遮断薬、α作動薬、カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB 等）。

・ Visit2（適格性、Day -2）の 1～2 週間前から治療終了まで（ソフトコンタクトレンズ装用者は 1 週間、ハードコンタクトレンズ装用者は 2 週間）、いずれかの眼でコンタクトレンズを装用すること。

・ Visit1（スクリーニング）前 180 日以内及び試験期間中、いずれかの眼で眼科手術を受けた場合。

・ Visit 2（適格性、Day -2）前 28 日以内に他の治験薬（経口又は外用療法）又は機器の臨床試験に参加していること、及び／又は適格性評価、Day -2 前 3 ヵ月又は 5 半減期（いずれか長い方）以内に他の治験薬（硝子体内注射療法）に参加していること、又は試験期間と重複する期間に他の治験薬又は機器の臨床試験に参加する予定があること。 これには眼科臨床試験と非眼科臨床試験の両方が含まれる。 治験用生物製剤への曝露については、メディカルモニターと相談すること。

2.7.6.7.1.8　　評価項目

(1)　有効性評価

有効性評価眼は Visit 2 に組入れ基準に適合した眼とした。両眼が適格であれば、平均日中眼圧が高い方の眼とした。平均日中眼圧が両眼とも同じであった場合は、右眼を有効性評価眼とした。

1） **主要評価項目**

- Month 3 の規定された時刻〔前夜 20:00 における最終投与後、4 時間（24:00）、8 時間（04:00）、12 時間（08:00）、16 時間（12:00）、20 時間（16:00）及び 24 時間（20:00）〕における有効性評価眼の平均 24 時間眼圧

2） **副次評価項目**

- Week 6 の規定された時刻〔前夜 20:00 における最終投与後、4 時間（24:00）、8 時間（04:00）、12 時間（08:00）、16 時間（12:00）、20 時間（16:00）及び 24 時間（20:00）〕における有効性評価眼の平均 24 時間眼圧
- Week 6 及び Month 3 における平均日中眼圧（08:00、12:00、16:00 及び 20:00）及び夜間眼圧（24:00、04:00）
- Week 6 及び Month 3 における 24 時間眼圧曲線の各測定時点の眼圧値
- Week 6 及び Month 3 におけるピーク眼圧値及びトラフ眼圧値
- Week 6 及び Month 3 における眼圧の変動（24 時間曲線内の最高眼圧値から最低眼圧値を引いた差）
- Week 6 及び Month 3 の各測定時点における眼圧のベースラインからの変化量
- Week 2 における 08:00 及び 12:00 の眼圧
- Month 3 -1 日に 0.002% STN1012600 点眼液を最終投与した後 Month 3 +1 日に測定した眼圧〔投与後 36 時間 (08:00) 、42 時間 (14:00) 及び 48 時間 (20:00) 〕と Month 3 に 0.005% ラタノプロスト点眼液を投与した後に測定した眼圧〔投与後 12 時間 (08:00) 、18 時間 (14:00) 及び 24 時間 (20:00) 〕の比較

(2) **安全性評価**

- 有害事象
- 最高矯正視力(BCVA)
- 細隙灯顕微鏡検査所見
- 眼底検査所見：緑内障性視神経
- バイタルサイン(血圧及び脈拍数)
- 臨床検査値

2.7.6.7.1.9 統計手法

(1) **解析対象集団**

1） ITT

すべての無作為化された被験者の集団と定義した。

Confidential

2) 有効性解析対象集団

i) FAS

治験薬を少なくとも 1 回点眼し、ベースライン及びベースライン後の有効性評価眼の眼圧値が少なくとも 1 つある、すべての無作為割付被験者を含めた。特に明記されていない限り、有効性解析は実際に受けた薬剤群に関係なく、無作為化された薬剤群で行った。

ii) PPS

治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) は FAS の部分集団である。FAS 被験者のうち、適格性、介入及び結果評価の観点から治験実施計画書を満たす被験者を含めた。PPS はいくつかの感度分析の解析集団とした。薬剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱がある被験者は、PPS から除外した。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。

3) 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、被験者は実際に投与された薬剤群に分類した。

(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

有効性の主要評価項目については、計画された治療群ごとに記述統計量を用いた。2 群間の平均 24 時間眼圧の差、並びに 2 標本 t 検定による対応する 95%信頼区間を示した。

2) 副次評価項目

連続的な副次評価項目については、計画された投与群別の記述統計量を用いた。2 つの投与群間の差と、2 標本 t 検定による対応する 95%信頼区間を示した。また、分析時間／解析来院日に対する眼圧のプロットを、計画された治療ごとに示した。

(3) 安全性の解析

有害事象が認められた被験者について、実際に投与された投与群ごとに集計した。何らかの有害事象を発現した被験者については、SOC 及び PT 別に集計を行った。SOC 又は PT 内で複数の

有害事象を発現した被験者については、その SOC 又は PT について 1 回のみ集計を行った。重篤な有害事象、SAR 及び重篤な SAR についても同様に集計を行った。

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。

2.7.6.7.2 結果の要約

2.7.6.7.2.1 症例の内訳

計 47 例の被験者が本試験に登録（署名入り同意取得）され、そのうち 33 例が無作為化された。本試験の完了例は、32 例であった。無作為化された症例の内訳を表 2.7.6.7-2 に示した。

表 2.7.6.7-2. 症例の内訳

	0.002% DE-126 (N=17)	0.005% Latanoprost (N=16)	Overall (N=33)
Intent-to-Treat Population	17	16	33
Safety Population	17 (100.0%)	16 (100.0%)	33 (100.0%)
Full Analysis Set	17 (100.0%)	16 (100.0%)	33 (100.0%)
Per-Protocol Set	17 (100.0%)	16 (100.0%)	33 (100.0%)
Completers	16 (94.1%)	16 (100.0%)	32 (97.0%)
Prematurely Discontinued from Study	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Death	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.1.1

2.7.6.7.2.2 解析対象集団

FAS、PPS 及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.7-2 に示した。

2.7.6.7.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 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 2.7.6.7-3 に示した。

平均年齢は STN1012600 群で 62.6 歳、ラタノプロスト群で 64.6 歳であった。いずれの群にも白人（100 %）、ヒスパニック系又はラテン系ではない被験者（100 %）が組み入れられた。STN1012600 群にはラタノプロスト群と比較して男性が多く組み入れられた。

表 2.7.6.7-3. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (ITT)

	0.002% DE-126 (N=17)	0.005% Latanoprost (N=16)	Overall (N=33)
Age at Randomization (years)			
n	17	16	33
Mean (SD)	62.6 (13.16)	64.6 (8.17)	63.6 (10.90)
Median	68.0	64.0	66.0
Min, Max	24, 78	48, 77	24, 78
Age Group (years)			
n	17	16	33
< 65	7 (41.2%)	9 (56.3%)	16 (48.5%)
>= 65	10 (58.8%)	7 (43.8%)	17 (51.5%)
Sex			
n	17	16	33
Male	10 (58.8%)	5 (31.3%)	15 (45.5%)
Female	7 (41.2%)	11 (68.8%)	18 (54.5%)
Race			
n	17	16	33
White	17 (100.0%)	16 (100.0%)	33 (100.0%)
Black or African American	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Not Reported	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Multiple	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity			
n	17	16	33
Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Not Hispanic or Latino	17 (100.0%)	16 (100.0%)	33 (100.0%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.1.2.1

2.7.6.7.2.4 有効性

(1) 主要評価項目

1) Month 3 における有効性評価眼の平均 24 時間眼圧

平均 24 時間眼圧における 2 群間の差は-0.88mmHg であり、Month 3 における平均 24 時間眼圧は STN1012600 群の方が低かった。Month 3 の平均 24 時間眼圧の要約統計量を表 2.7.6.7-4 に示した。

表 2.7.6.7-4. 2 標本 t 検定を用いた Month 3 の要約眼圧値（FAS）

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

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.9.8

(2) 副次評価項目

1) Week 6 の規定された時刻〔前夜 20:00 における最終投与後、4 時間（24:00）、8 時間（04:00)、12 時間（08:00）、16 時間（12:00）、20 時間（16:00）及び 24 時間（20:00）〕における有効性評価眼の平均 24 時間眼圧

Week 6 における平均 24 時間眼圧の 2 群間の差は-1.15 mmHg であった。

Week 6 の平均 24 時間眼圧の要約統計量を表 2.7.6.7-5 に示した。

表 2.7.6.7-5. 2 標本 t 検定を用いた Week 6+1d の要約眼圧値（FAS）

Type of Summary IOP	Statistics	0.002% DE-126 (N=17)	0.005% Latanoprost (N=16)
Mean Diurnal IOP	n	17 (100.0%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	17.28 (0.774)	18.40 (0.771)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	-1.12 (1.093)	
	95% CI of Difference	-3.35, 1.11	
Mean Nocturnal IOP	n	17 (100.0%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	17.57 (0.823)	18.80 (0.892)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	-1.22 (1.211)	
	95% CI of Difference	-3.69, 1.25	
24 Hour Mean IOP	n	17 (100.0%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	17.38 (0.763)	18.53 (0.769)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	-1.15 (1.084)	
	95% CI of Difference	-3.37, 1.06	
Peak IOP	n	17 (100.0%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	19.35 (0.798)	21.28 (0.729)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	-1.93 (1.085)	
	95% CI of Difference	-4.14, 0.28	
Trough IOP	n	17 (100.0%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	15.38 (0.731)	16.09 (0.910)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	-0.71 (1.160)	
	95% CI of Difference	-3.08, 1.65	
Fluctuation in IOP	n	17 (100.0%)	16 (100.0%)
	Mean (SE)	3.97 (0.382)	5.19 (0.627)
	Difference (SE), DE-126 – Latanoprost	-1.22 (0.725)	
	95% CI of Difference	-2.69, 0.26	

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.9.9

2） Week 6 及び Month 3 における平均日中眼圧（08:00、12:00、16:00 及び 20:00）及び夜間眼圧（24:00、04:00）

Week 6 の STN1012600 群とラタノプロスト群の平均日中眼圧の差は-1.12 mmHg（表 2.7.6.7-5）、Month 3 は-0.51 mmHg（表 2.7.6.7-4）であり、ラタノプロスト群と比較して STN1012600 群で平均日中眼圧がより低かった。

平均夜間眼圧は、Month 3（平均差-1.61 mmHg）及び Week 6（平均差-1.22 mmHg）ともに、ラタノプロスト群と比較して STN1012600 群で低かった（表 2.7.6.7-5）。STN1012600 群でおいてベースラインの夜間眼圧が高かったことから、ベースラインの眼圧を共変量として、夜間眼圧スコア及びベースラインからの変化量の ANCOVA 解析を実施した。その結果、夜間眼圧のベース

ラインからの変化量の LS Mean に-1.96 mmHg（Month 3）及び-1.82 mmHg（Week 6）の群間差が示された。このことは、主要な解析結果と一致していた。

3） Week 6 及び Month 3 における 24 時間眼圧曲線の各測定時点の眼圧値

いずれの測定時点においても、両群間の平均値の差は、STN1012600 群の平均眼圧スコアが同程度(≦1 mmHg の差)又は数値的に低く、Week 6 で-0.28～-1.78 mmHg、Month 3 で 0.25～-1.91 mmHg であった。

4） Week 6 及び Month 3 におけるピーク眼圧値及びトラフ眼圧値

最大眼圧平均値の群間差は、Week 6 の-1.93mmHg であったが（表 2.7.6.7-5）、Month 3 では -0.44 mmHg に低下した（表 2.7.6.7-4）。トラフ時の眼圧平均値の群間差は、Week 6 で-0.71 mmHg（表 2.7.6.7-5）、Month 3 で-0.75 mmHg であった（表 2.7.6.7-4）。

ピーク及びトラフ時眼圧の要約統計量は、ラタノプロスト群と比較して、STN1012600 群ではベースライン値が高く、STN1012600 群では Week 6 及び Month 3 のピーク及びトラフ時眼圧平均値がベースラインから有意に大きく低下した。

5） Week 6 及び Month 3 における眼圧の変動（24 時間曲線内の最高眼圧値から最低眼圧値を引いた差）

眼圧の変動は、各被験者の 24 時間曲線内の最高眼圧値から最低眼圧値を引いた差とした。眼圧変動の平均値にみられた差は、Week 6 で-1.22 mmHg であり、STN1012600 群の眼圧変動が少ないことが示された（表 2.7.6.7-5）。Month 3 では平均 0.31 mmHg の差が認められた（表 2.7.6.7-4）。

6） Week 6 及び Month 3 の各測定時点における眼圧のベースラインからの変化量

ベースラインからの変化量は、Week 6 及び Month 3 の来院時のすべての眼圧測定時点について評価した。その結果、ほぼすべての測定時点（例外は 3 時点）で、STN1012600 群がより高い眼圧下降作用を示した。

Week 6 のベースラインからの平均眼圧変化量は、評価期間を通して STN1012600 群が-5.88～ -7.44 mmHg、ラタノプロストが群-3.56～-6.25 mmHg であった。Month 3 におけるベースラインからの平均眼圧変化量は、STN1012600 群が-5.63～-7.00 mmHg、ラタノプロスト群が-3.84～-6.66 mmHg であった。

7） Week 2 における 08:00 及び 12:00 の眼圧

08:00 及び 12:00 におけるベースラインの平均眼圧は、それぞれ STN1012600 群で 24.94mmHg 及び 24.29mmHg、ラタノプロスト群で 24.16mmHg 及び 24.47mmHg と両群とも同程度であった。Week 2 の 08:00 及び 12:00 におけるベースラインからの眼圧変化量は、それぞれ STN1012600 群で-6.74mmHg 及び-6.91mmHg、ラタノプロスト群で-5.19mmHg 及び-5.16mmHg であった。ベースラインからの眼圧変化率についても STN1012600 群で-25.6%及び-27.8%、ラタノプロスト群で-20.8%及び-20.7%と、STN1012600 群はラタノプロスト群に比べ、強い眼圧下降作用を示した。

8） Month 3 -1 日に 0.002% STN1012600 点眼液を最終投与した後 Month 3 +1 日に測定した眼圧〔投与後 36 時間 (08:00)、42 時間 (14:00) 及び 48 時間 (20:00) 〕と Month 3 に 0.005%ラタノプロスト点眼液を投与した後に測定した眼圧〔投与後 12 時間 (08:00)、18 時間 (14:00) 及び 24 時間 (20:00) 〕の比較

Month 3 +1 日の来院時に測定した 3 時点の平均眼圧で評価した。STN1012600 群は最終投与から 36～48 時間後、ラタノプロスト群は最終投与から 12～24 時間後に相当する。

その結果、これらの時点における平均眼圧及び平均日中眼圧はベースライン値を下回っていたが、Month 3 の結果と比較すると上昇していた。STN1012600 点眼液最終投与 36～48 時間後、約 2 mmHg （12%に相当）の平均値日中眼圧値の上昇が認められた。ラタノプロスト最終投与 12～24 時間後において、臨床的に問題となる眼圧上昇は認められなかった（0.84 mmHg 以下）。

（3） 有効性の結論

有効性の評価項目については、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の被験者を対象に、0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）と 0.005% ラタノプロスト点眼液を 1 日 1 回、3 ヵ月間連日投与し、眼圧下降作用及び作用持続時間を比較した。その結果、STN1012600 群の 24 時間眼圧、日中眼圧、夜間眼圧及びピーク及びトラフ眼圧値の平均は、ラタノプロスト群と比較して数値的に低かった。Month 3 における平均日中眼圧及び平均夜間眼圧の群間差は、-0.51 mmHg 及び -1.61 mmHg と平均夜間眼圧において数値的に強い眼圧下降を示した。

投与中止 48 時間後までの眼圧を評価したところ、24 時間までの持続的な眼圧コントロールが認められたが、36 時間経過以降は眼圧下降作用は低下した。

2.7.6.7.2.5 安全性

（1） 有害事象の要約

試験中に報告された有害事象の総発生率は、STN1012600 群 76.5% （13/17 例）、ラタノプロスト群 68.8%（11/16 例）であり、STN1012600 群の方が高かった（表 2.7.6.7-6）。本試験で発現

した有害事象の過半数は眼局所の事象であり、この発現率は2投与群とも同程度であった。重篤な有害事象はSTN1012600群のみで報告された。副作用が疑われる事象 (SAR) の発現率は2投与群間で同程度であった。本試験では、眼局所の重篤な有害事象及び眼局所の重篤な副作用が疑われる事象は報告されなかった。STN1012600群で眼局所以外の有害事象による死亡が1例報告された。

報告された有害事象の大部分は眼障害であり（表 2.7.6.7-7)、いずれも軽度の有害事象と判断され、高度の眼局所の有害事象はなかった。

表 2.7.6.7-6. 有害事象の発現頻度

Subjects with Any	0.002% DE-126 (N=17)	0.005% Latanoprost (N=16)	Overall (N=33)
AE(s)	13 (76.5%)	11 (68.8%)	24 (72.7%)
SAE(s)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)
SAR(s)	8 (47.1%)	8 (50.0%)	16 (48.5%)
Serious SAR(s)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
AE(s) Leading to Study Discontinuation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Death	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
SAR(s) Leading to Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ocular AE(s)	9 (52.9%)	9 (56.3%)	18 (54.5%)
SAE(s)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
SAR(s)	8 (47.1%)	8 (50.0%)	16 (48.5%)
Serious SAR(s)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
AE(s) Leading to Study Discontinuation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
SAR(s) Leading to Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non-ocular AE(s)	5 (29.4%)	2 (12.5%)	7 (21.2%)
SAE(s)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)
SAR(s)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Serious SAR(s)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
AE(s) Leading to Study Discontinuation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Death	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
SAR(s) Leading to Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.3.1.01

表 2.7.6.7-7. 有害事象一覧

System organ class Preferred term	0.002% DE-126 (N=17)	0.005% Latanoprost (N=16)	Overall (N=33)
Subjects with Any AE(s)	13 (76.5%)	11 (68.8%)	24 (72.7%)
Eye disorders	7 (41.2%)	8 (50.0%)	15 (45.5%)
Abnormal sensation in eye	2 (11.8%)	2 (12.5%)	4 (12.1%)
Ocular hyperaemia	3 (17.6%)	1 (6.3%)	4 (12.1%)
Eye pruritus	0 (0.0%)	3 (18.8%)	3 (9.1%)
Eye pain	1 (5.9%)	1 (6.3%)	2 (6.1%)
Foreign body sensation in eyes	2 (11.8%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)
Eyelid oedema	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (3.0%)
Vision blurred	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (3.0%)
Visual impairment	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (3.0%)
General disorders and administration site conditions	2 (11.8%)	2 (12.5%)	4 (12.1%)
Instillation site pain	2 (11.8%)	2 (12.5%)	4 (12.1%)
Infections and infestations	4 (23.5%)	0 (0.0%)	4 (12.1%)
COVID-19	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
COVID-19 pneumonia	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Nasopharyngitis	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Urinary tract infection	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (5.9%)	1 (6.3%)	2 (6.1%)
Myalgia	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (3.0%)
Osteoarthritis	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Immune system disorders	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (3.0%)
Seasonal allergy	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (3.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Corneal abrasion	1 (5.9%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)
Surgical and medical procedures	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (3.0%)
Papilloma excision	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (3.0%)
Vascular disorders	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (3.0%)
Hypertension	0 (0.0%)	1 (6.3%)	1 (3.0%)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.3.1.02

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象

治験参加中に死亡が 1 例認められた。0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）に無作為に割り付けられた 1 例は、試験 56～72 日目に発現した COVID-19 に関連した肺炎による呼吸不全の後に死亡に至った。

上記の死亡例及び STN1012600 群における変形性関節症による膝関節手術の 1 症例を含む 2 件の眼以外の事象が、本試験中に発現した重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係ありと判定された事象はなかった。ラタノプロスト群で 3 件の重篤な有害事象が報告され、うち 2 件は治験

薬投与前に発現し、3 件目は治験薬の使用中止 4 日後に発現したため、3 件の重篤な有害事象はすべて治験薬との因果関係は否定された。

(3) 他の重要な有害事象

上述の死亡に至った重篤な有害事象以外に、試験中止に至った有害事象はなかった。

(4) 最高矯正視力

両治療群の有効性評価眼及び他眼の平均最高矯正視力 (BCVA) はベースラインと同程度であり、すべての来院時においても 0.01 logMAR（スネレン 20/20 に相当）以上で推移した。

STN1012600 群の 1 有効性評価眼では、2 週目にベースラインから 0.2 logMAR 以上の BCVA の悪化が報告され、その後の来院時に回復した。霧視又は視力変動に関連する有害事象は、BCVA 測定値には反映されなかった。

(5) 細隙灯顕微鏡検査

角膜浮腫、角膜沈殿物、虹彩、睫毛、前房の所見に関連した治療後の悪化は認められなかった。細隙灯顕微鏡検査所見の大部分は軽度と判断され、ベースライン以降の高度の所見は認められなかった。細隙灯顕微鏡検査で最も多く認められた所見は結膜充血であり、ラタノプロスト群と比較して STN1012600 群では、ベースラインからスコアが悪化した被験者が Month 3 に多かった（6/17 例、35.3%に対して 2/16 例、12.5%）。STN1012600 群の 2 例（眼瞼充血=1、結膜充血=1）及びラタノプロスト群の 3 例（結膜充血=1、角膜染色=2）は、Month 3 に重症度スコアがベースラインから 2 段階以上悪化した

虹彩の色、睫毛、眼瞼の変化について、STN1012600 群では睫毛や眼瞼の異常は認められず、ラタノプロスト群ではベースライン時に 2 例で軽度の所見が認められた。虹彩の色調異常は、いずれの群でも報告されなかった。

白内障の重症度は、有水晶体眼の有効性評価眼及び他眼を 4 段階スケールで評価した。白内障の重症度スコアのベースラインからの 1 段階の悪化が、2 例（各投与群 1 例）の有効性評価眼と他の 2 例（各投与群 1 例）の両眼に認められ、このうち各投与群の有効性評価眼 1 例は中等度、その他は軽度と評価された。

(6) 検眼鏡検査

Cup-to-disc (C/D)比は検眼鏡検査時に評価し、ベースラインからの変化は Month 3 に評価した。C/D 比の平均値はいずれの来院日においても安定しており、両投与群の有効性評価眼及び他

眼でのベースラインからMonth 3までの変化はわずかであった（0.019未満）。いずれの投与群においても、いずれかの眼でC/D比が0.15を超えた被験者は認められなかった。

緑内障性視神経所見の評価は、4段階スケールを用いて検眼鏡検査中に実施した。被験者の過半数は緑内障性視神経重症度スコアを維持していた。有効性評価眼2眼〔0.002% STN1012600点眼液（防腐剤不含製剤）〕と他眼2眼（0.005% ラタノプロスト点眼液）で、ベースラインから1段階の重症度スコア変化が認められた。そのうち、有効性評価眼1眼及び他眼1眼が中等度と判定され、その他は軽度であった。網膜又は視神経の変化に関連する有害事象は、該当する眼には報告されなかった。

網膜／黄斑／脈絡膜及び硝子体の重症度スコアについて、STN1012600群の他眼1例で網膜／黄斑／脈絡膜が正常（ベースライン時）からMonth 3に異常に変化したが、眼局所の有害事象は報告されなかった。その他のすべての眼について、網膜／黄斑／脈絡膜又は硝子体の変化は報告されなかった。

（7） 臨床検査値

本試験において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。臨床検査結果は、STN1012600群の1症例で回復した軽度の有害事象として報告された尿路感染症を反映していたが、その他の臨床検査値の変化は認められなかった。

（8） バイタルサイン

平均血圧及び脈拍数測定値のベースラインからの増加は、STN1012600群でより顕著であった。収縮期、拡張期血圧及び脈拍数の変動が被験者の過半数で認められたが、有害事象として報告されなかったため、臨床的に重要と判断されなかった。

（9） 安全性の結論

安全性のデータは予期しない所見を示さなかった。STN1012600群における有害事象の全体的な発生率が高かったのは、眼局所以外の関連性のない有害事象の発生率によるものであり、有害事象の大半は軽度であった。副作用が疑われる事象は2投与群間で同程度の発現率であり、すべてが眼障害であった。眼局所の重篤な有害事象は報告されなかった。試験で最も多く認められた眼科検査所見及び報告のあった有害事象は結膜充血であった。その他の安全性評価では、視力、後眼部の検眼鏡検査、臨床検査値、バイタルサインに関して臨床的に問題となる所見は示されなかった。

2.7.6.7.2.6 結論

本試験の結果は、安全性の懸念を示す所見は認められなかった。24 時間、日中、夜間、測定されたピーク及びトラフの平均眼圧値によって明らかなように、0.005% ラタノプロスト点眼液と比較して、0.002% STN1012600 点眼液（防腐剤不含製剤）は数値的に高い眼圧下降作用を示した。Month 3 における平均日中眼圧及び平均夜間眼圧の群間差は、-0.51 mmHg 及び-1.61 mmHg と平均夜間眼圧において数値的に強い眼圧下降を示した。

2.7.6.8 後期第 II 相試験（012604IN）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-5

治験の標題: A Phase IIb, Randomized, Double-Masked, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of DE-126 Ophthalmic Solution 0.002% Compared with Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Subjects with Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	
治験責任医師: [redacted] 他計 44 名	
治験実施施設: [redacted] 他計 44 医療機関	
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 IIb 相

2.7.6.8.1 治験方法の概略

2.7.6.8.1.1 目的

主要目的：

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.002% STN1012600 点眼液〔1 日 1 回 (20:00) 〕の投与後 3 ヵ月の眼圧下降作用について 0.5%チモロール点眼液〔1 日 2 回（8:00、20:00）〕に対する非劣性を検討する。また、非劣性が認められた場合、優越性を検討する。

2.7.6.8.1.2 治験方法

試験デザインを図 2.7.6.8-1 に示した。

最大 28 日間の Washout 期間（+7 日間の Washout 期間）を含む最大 35 日間のスクリーニング期後、無作為に 2 群（STN1012600 群、チモロール群）に割付け、二重遮蔽下で、STN1012600 群は朝に STN1012600 基剤点眼液を夜に 0.002% STN1012600 点眼液を、チモロール群は 0.5%チモロール点眼液を 1 日 2 回、3 ヵ月点眼し、0.002% STN1012600 点眼液と 0.5%チモロール点眼液の有効性と安全性を比較検討した。

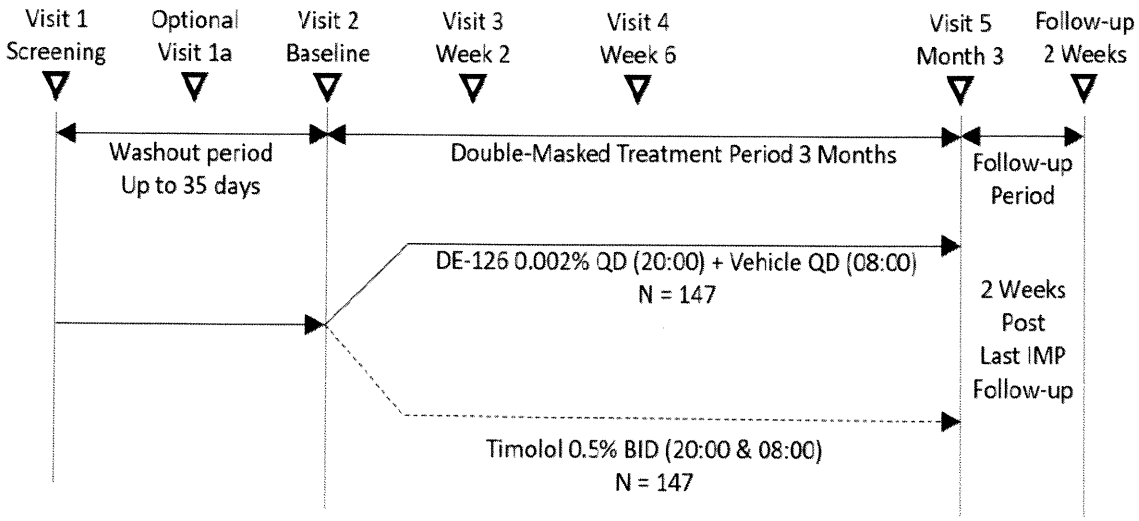


図 2.7.6.8-1. 試験デザイン

2.7.6.8.1.3 被験者数

目標症例数：294 名（各群 147 名）

【設定根拠】

[redacted]1 群 147 例（合計 294 例）と設定した。

2.7.6.8.1.4 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 18 歳以上の患者、又は片眼が開放隅角緑内障でもう片眼が高眼圧症と診断された患者

(2) 主な選択基準

Visit 1（スクリーニング開始）時

- 両眼の BCVA が+0.60 logMAR（Snellen equivalent 20/80）以上
- 両眼とも角膜中心厚が 480μm 以上 600μm 以下
- 各眼とも前房角グレード 2 以上（Shaffer 分類）

Confidential

Visit 2（ベースライン）時

・ 必要な Washout 期間を完了

・ すべての測定時点において、眼圧が少なくとも片眼で 22mmHg 以上、両眼で 34mmHg 以下

(3) 主な除外基準

1. 少なくともどちらか一方の眼に高度の視野障害（例えば Humphrey 視野計の平均偏差が -12dB 未満）を有する
2. 少なくともどちらか一方の眼に 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角膜の異常又はその他の疾患（フックス角膜内皮変性症又は重大な角膜表面の異常等）を有する
3. 少なくともどちらか一方の眼に活動性の重度の外眼部疾患、眼あるいは眼瞼の炎症又は感染症を有する
4. Visit1 (Screening) 時に眼瞼外反症や眼瞼内反症などの眼瞼の構造異常を認める
5. 少なくともどちらか一方の眼に虹彩炎、ぶどう膜炎、角膜の炎症性疾患、単純ヘルペスウイルス等のウイルス感染症の既往を有する。ただし、アデノウイルスについては、Visit 1 (Screening) 前 6 ヵ月以内に炎症を伴う感染の既往がない場合は、ウイルス感染症の既往に含めない
6. 少なくともどちらか一方の眼に無水晶体眼又は水晶体後嚢破損偽水晶体を有する。また、黄斑浮腫又は黄斑浮腫を発症することが知られている危険因子（網膜静脈閉塞症、糖尿病性網膜症、ぶどう膜炎、加齢黄斑変性症等）を有する、又は既往を有する
7. 少なくともどちらか一方の眼に重症な眼外傷の既往を有する
8. 少なくともどちらか一方の眼に眼底の確認が困難な疾患を有する
9. 少なくともどちらか一方の眼に網膜剥離、増殖性糖尿病網膜症又は治験期間中に進行するおそれのある網膜疾患の既往を有する

2.7.6.8.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

0.002% STN1012600 点眼液（製造番号: C026301）

プラセボ点眼液（STN1012600 点眼液基剤）（製造番号: C026201）

0.5%チモロール点眼液（製造番号: 107XX）

(2) 用法・用量

0.002% STN1012600 点眼液：1 回 1 滴、1 日 1 回 (20:00) 、両眼点眼

プラセボ点眼液（STN1012600 点眼液基剤）：1 回 1 滴、1 日 1 回 (8:00) 、両眼点眼

0.5%チモロール点眼液：1 回 1 滴、1 日 2 回（8:00 及び 20:00）、両眼点眼

(3) 投与期間

3 ヵ月

2.7.6.8.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.8-1 に示した。

Confidential

表 2.7.6.8-1. 検査・観察スケジュール

	Washout Period		Double-Masked Treatment Period				Follow-up Period
	Visit 1 Screening *	Optional Visit 1a	Visit 2 Eligibility / Baseline *	Visit 3 Week 2	Visit 4 Week 6	Visit 5 Month 3 Exit or Early Termination [a]	2 weeks of post-Last Study Drug Administration
Study day	D-28		D1	D14	D42	D90	Study Exit + D14
Visit window in days	+7		NA	±3	±3	±7	+7
Signed and dated informed consent [b]	X						
Inclusion / Exclusion Criteria [b]	X		X				
Demographics and Medical History, including prior PGA [c]	X						
Other prior or Concomitant Medications / and Therapies / Procedures	X	X	X	X	X	X	
Dosing Compliance Check				X	X	X	
AEs [d]	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test [e]	X		X		X	X	
Vital Signs (blood pressure / pulse rate) [f]	X		X (08:00)			X (08:00)	
Refraction [g]	X						
BCVA [g]	X	X	X (08:00)	X (08:00)	X (08:00)	X (08:00)	
Slit-lamp Biomicroscopy [h]	X	X	X (08:00)	X (08:00)	X (08:00)	X (08:00)	
IOP [i]	X	X	08:00	08:00	08:00	08:00	
			10:00	10:00	10:00	10:00	
			16:00	16:00	16:00	16:00	
Pachymetry [j]	X						
Instill study medication after IOP measurement at site by unmasked site staff and record dosing				X (08:00)	X (08:00)	X (08:00)	
Gonioscopy [k]	X						
Visual Field [l]	X						
Ophthalmoscopy [m]	X		X (16:00)			X (16:00)	
Blood Sampling for PGx [n]				X			
Dispense Study Medication & Diary			X		X		
Collect Study Medication & Diary					X	X	
Phone call [o]				X	X	X	X
GQL-15 questionnaire [p]			X			X	

* Visit 1 (Screening) and Visit 2 (Eligibility / Baseline, Day 1) may be combined into one visit for treatment-naïve subjects as long as the additional requirements of Visit 2 (Eligibility / Baseline, Day 1) are fulfilled on the day of this combined visit; in particular, full diurnal IOP measurements (at 08:00, 10:00, 16:00) must be taken.

a. Optional at unscheduled visit, required for early terminated subjects.

b. Informed Consent Form must be signed and dated before study procedures are performed. Informed consent for the optional PGx laboratory research study may be obtained at any visit prior to the study exit.

c. Prostaglandin naive subjects are defined as subjects who are not known to have used prostaglandin as their glaucoma treatment. The previous use of prostaglandin should be confirmed by either subject's medical records or subject history.

Confidential

d. AE will be recorded starting after the signing of the informed consent form until 2 weeks post Last Study Drug Administration. Regardless of the source of the reported occurrence of an AE in a subject, the masked investigator will assess the causality of the AE.

e. A urine pregnancy test will be conducted for all female subjects of childbearing potential.

f. Vital signs (resting blood pressure and pulse rate) will be collected in sitting position anytime at Visit 1 (Screening), and approximately at 08:00 for Visit 2 (Baseline, Day 1), and Visit 5 (Month 3) / exit or early termination before the morning dose.

g. Refraction will be performed at the screening visit anytime. If more than 10 letters in BCVA are lost compared to the screening visit, then refraction should be performed again. BCVA examination will be completed before IOP measurement at 08:00.

h. Slit-lamp Biomicroscopy examination must be completed before IOP is measured at 08:00. Aqueous flare and cell evaluation will be performed before fluorescein instillation.

i. IOP measurements using Goldmann applanation tonometer will be performed at 08:00 (±60 min), 10:00 (±60 min), and 16:00 (±60 min) at all visits except for Visit 1 (Screening), and Optional Visit 1a (mid-washout).

j. Pachymetry will be performed after IOP measurement at Visit 1 (Screening).

k. If gonioscopy was performed within 3 months (90 days) prior to screening and was documented in the subject's records, no additional screening gonioscopy examination is necessary. If needed, Gonioscopy will be performed after IOP measurement at Visit 1 (Screening).

l. If visual field test was performed within 3 months (90 days) prior to screening and was documented in the subject's records, no additional screening visual field test is necessary.

m. Ophthalmoscopy with pupil dilated will be performed at Visit 1 (Screening) anytime, Visit 2 (Baseline), and Visit 5 (Month 3) / exit or early termination at the 16:00 (±60 min) after IOP measurements.

n. Blood sampling for the PGx laboratory research study may be performed at any visit after PGx informed consent obtained, subject randomized, and study drug dosing has begun. The earliest this sample is to be collected at Visit 3 (Week 2) but it may also be collected at any later time during the study after Visit 2 (Eligibility / Baseline) or at a separate post-study visit, if necessary.

o. At Visit 3, 4, and 5, subject will be reminded to take evening dose on the day before each visit. At Follow-up Period, subject will be contacted by a phone call to confirm AE after 2 weeks post last study drug administration.

p. GQL-15 questionnaire will be administered by subject.

2.7.6.8.1.7 併用薬及び併用療法

(1) 併用禁止薬又は併用禁止療法

次の薬剤又は治療の併用は、治験期間を通じて禁止した。

1. 塩化ナトリウム／塩化カリウム点眼液、白内障治療薬（グルタチオン、ピレノキシンなど）、ビタミンB_{12}製剤（シアノコバラミンなど）、市販のドライアイ用人工涙液／点眼液、及び治験薬を除くすべての眼科治療薬
2. 人工塩化ナトリウム／塩化カリウム点眼液、白内障治療薬、ビタミンB_{12}製剤、市販のドライアイ用人工涙液／点眼薬を併用する場合、これらの点眼薬と治験薬の点眼間隔を 10 分以上あけなければならない。
3. 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）

4. 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（関節注射を除く）
5. プラグ又は焼灼による涙道／涙点閉塞
6. 眼圧に影響を及ぼすことが知られている全身薬または局所薬（β遮断薬、α作動薬、カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB など）の投与開始または変更〔治験期間に加え、Visit 2（ベースライン、Day 1）前 28 日以内も禁止〕
7. コンタクトレンズの装用〔治験期間に加え、ソフトコンタクトレンズ装用者は Visit 2（ベースライン、Day 1）前 1 週間、ハードコンタクトレンズ装用者は Visit 2（ベースライン、Day 1）前 2 週間以内も禁止〕
8. 眼に対する手術又は眼に対するレーザー治療〔治験期間に加え、Visit 2（ベースライン、Day 1）前 180 日以内も禁止〕
9. 他の治験薬（内服または外用療法）又は機器の臨床試験への参加〔治験期間に加え、Visit 2（ベースライン、Day 1）前 28 日以内も禁止〕、及び／又は他の治験薬（硝子体内注射療法）への参加〔治験期間に加え、Visit 2（ベースライン、Day 1）前 3 ヶ月以内又は 5 半減期（いずれか長い方）以内も禁止〕

2.7.6.8.1.8　評価項目

(1)　有効性

1)　主要評価項目

・ 投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) の各時点（8:00、10:00、16:00）における眼圧

2)　重要な副次評価項目

・ 投与後 3 ヵ月 (Visit 5) における平均日中眼圧

3)　その他の副次評価項目

・ 投与後 2 週 (Visit 3) 及び 6 週 (Visit 4) における平均日中眼圧

・ 投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) における各時点（8:00、10:00 及び 16:00）のベースライン (Visit 2) からの眼圧変化量及び眼圧変化率

・ 投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) におけるベースライン (Visit 2) からの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率

- 投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) におけるベースライン (Visit 2) からの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上の症例割合
- 投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) における平均日中眼圧が 18mmHg 以下の症例割合

(2) 安全性

- 有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）。
- 視力
- 細隙灯顕微鏡検査
- 眼底
- バイタルサイン（血圧、脈拍数）

2.7.6.8.1.9 統計手法

(1) 全般

連続変数は、観察数 (n) 、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値等の記述統計量を用いて要約した。カテゴリー変数は、度数 (n) 及びパーセント (%) を用いて要約した。

統計学的検定は、特に指定がない限り、有意水準 0.05（両側）で行った。安全性については、統計的検定は計画しなかった。

(2) 有効性

有効性は、計画された治療に基づき、FAS（試験薬の投与を少なくとも 1 回受け、ベースライン後の有効性評価を少なくとも 1 回受けた無作為化された被験者と定義）を対象として実施した。推定は有効性評価眼のみに基づいて行われた。ベースライン眼圧スコアは、各眼圧評価項目の推測分析において調整された。眼圧評価項目の MMRM 解析では、データの補完は行わなかった。ただし、試験期間中に眼圧下降レスキュー療法を受けた被験者については、レスキュー療法を受けた後に収集された眼圧値は解析において打ち切られた（すなわち、欠損として扱った）。

有効性の主要評価項目については、MMRM 解析により、STN1012600 群がチモロール群に対して非劣性であるという仮説を、1.5 mmHg の非劣性マージンを用いて、9 つの測定時点すべてにおいて検証した。各計測時点において、治療、来院、及び治療と来院の相互作用を固定効果とし、ベースライン眼圧を共変量とした。非劣性は、平均眼圧（STN1012600 群からチモロール群を引いた値）の差の両側 95%信頼区間の上限が、9 つの測定時点すべてで≦1.5 mmHg、9 つの測定時点の大部分（5 つ以上）で≦1.0mmHg であったときに確立されたとみなした。優越性の検定

では、平均眼圧の差（STN1012600 群からチモロール群を引いた値）の両側 95%信頼区間の UCL は、9 つの測定時点すべてにおいて＜0 mmHg のマージンを用いて記述した。

重要な副次評価項目についても主要評価項目と同様の方法を用いた。その他の副次評価項目は、同様の MMRM 法と記述的要約を用いた。

(3) 安全性

安全性解析対象集団（試験薬を少なくとも 1 回投与された無作為化された被験者と定義）を対象として実施した。安全性の記述的要約は観察されたデータのみに基づいており、欠損データに対するデータの補完は計画しなかった。

(4) その他

安全性解析対象集団を対象に GQL-15 の総得点及び 4 領域得点並びにベースラインからの変化について、群別に記述的にまとめた。

2.7.6.8.2 結果の要約

2.7.6.8.2.1 症例の内訳

計 441 例の被験者が本試験に登録（署名入り同意取得）され、そのうち 323 例が無作為に割付けされた。本試験の完了例は、306 例であった。無作為化された症例の内訳を表 2.7.6.8-2 に示した。

表 2.7.6.8-2. 症例の内訳

	0.5% Timolol (N=161)	0.002% STN1012600 (N=162)	Overall (N=323)
Safety Population	160 (99.4%)	161 (99.4%)	321 (99.4%)
Full Analysis Set	159 (98.8%)	161 (99.4%)	320 (99.1%)
Per-Protocol Population	156 (96.9%)	159 (98.1%)	315 (97.5%)
Prematurely Discontinued from Study	13 (8.1%)	4 (2.5%)	17 (5.3%)
Adverse Event	4 (30.8%)	0 (0.0%)	4 (23.5%)
Death	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (5.9%)
Lack Of Efficacy	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (5.9%)
Lost To Follow-Up	3 (23.1%)	1 (25.0%)	4 (23.5%)
Withdrawal By Subject	3 (23.1%)	2 (50.0%)	5 (29.4%)
Other	2 (15.4%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)
Completed the Study	148 (91.9%)	158 (97.5%)	306 (94.7%)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.1.1

2.7.6.8.2.2 解析対象集団

FAS、PPS 及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.8-2 に示した。

2.7.6.8.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為に割付けされた被験者の人口統計学的データを表 2.7.6.8-3 に示した。

人口統計学的特徴は治療群間で類似しており、平均年齢はチモロール群で 65.5 歳、STN1012600 群で 66.2 歳であり、各群の男女分布も類似していた。両群とも 65 歳以上（65 歳未満と比較）の被験者の割合が高かった。

表 2.7.6.8-3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

	0.5% Timolol (N=161)	0.002% STN1012600 (N=162)	Overall (N=323)
Age at Randomization(years)			
n	161	162	323
Mean (SD)	65.5 (11.63)	66.2 (10.24)	65.9 (10.95)
Median	67.0	67.0	67.0
Min, Max	20, 90	32, 89	20, 90
Age Group (years)			
n	161	162	323
< 65	65 (40.4%)	60 (37.0%)	125 (38.7%)
>= 65	96 (59.6%)	102 (63.0%)	198 (61.3%)
Sex			
n	161	162	323
Male	78 (48.4%)	76 (46.9%)	154 (47.7%)
Female	83 (51.6%)	86 (53.1%)	169 (52.3%)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.1.2.1

2.7.6.8.2.4 有効性

(1) 主要評価項目

投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) の各時点（8:00、10:00、16:00）における眼圧について STN1012600 のチモロールに対する非劣性を検証した（表 2.7.6.8-4）。

9 つの測定時点すべてで両側 95%信頼区間の上側限界が 1.5mmHg 以下（非劣性マージン）であり、9 つの測定時点の過半数（5 つ以上）で 1.0mmHg 以下であることと定義した。

平均眼圧の群間差の両側 95%信頼区間の上側限界は、9 つの測定時点すべてにおいて 1.0mmHg 未満であり、0.002% STN1012600 点眼液の 0.5%チモロール点眼液に対する非劣性が検証された。

また、STN1012600 群のチモロール群に対する優越性は、9 つの測定時点すべてにおいて平均眼圧の群間差の両側 95%信頼区間の上側限界が 0 mmHg 未満として定義したが、事前に規定され

た基準が満たされなかったため、0.002% STN1012600 点眼液の 0.5%チモロール点眼液に対する優越性は検証されなかった。しかしながら、0.002% STN1012600 点眼液は、投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) の 16:00 の測定時点で 0.5%チモロール点眼液よりも優れていた。

表 2.7.6.8-4. 平均眼圧の MMRM 法による解析結果 (FAS)

Analysis Visit	Analysis Timepoint		0.5% Timolol (N=159)	0.002% STN1012600 (N=161)
Week 2	8:00	n	157 (98.7%)	160 (99.4%)
		LS Mean (SE)	19.05 (0.242)	18.92 (0.239)
		Difference (SE)		-0.13 (0.340)
		95% CI of Difference		-0.80, 0.54
		P-Value		0.6980
	10:00	n	157 (98.7%)	161 (100.0%)
		LS Mean (SE)	18.28 (0.219)	17.86 (0.216)
		Difference (SE)		-0.43 (0.308)
		95% CI of Difference		-1.03, 0.18
		P-Value		0.1681
	16:00	n	156 (98.1%)	160 (99.4%)
		LS Mean (SE)	17.91 (0.215)	17.15 (0.212)
		Difference (SE)		-0.76 (0.302)
		95% CI of Difference		-1.36, -0.17
		P-Value		0.0118
Week 6	8:00	n	152 (95.6%)	160 (99.4%)
		LS Mean (SE)	18.72 (0.238)	18.32 (0.233)
		Difference (SE)		-0.41 (0.333)
		95% CI of Difference		-1.06, 0.25
		P-Value		0.2232
	10:00	n	152 (95.6%)	160 (99.4%)
		LS Mean (SE)	18.29 (0.238)	17.96 (0.233)
		Difference (SE)		-0.32 (0.333)
		95% CI of Difference		-0.98, 0.33
		P-Value		0.3320
	16:00	n	150 (94.3%)	160 (99.4%)
		LS Mean (SE)	18.24 (0.235)	17.52 (0.229)
		Difference (SE)		-0.73 (0.328)
		95% CI of Difference		-1.37, -0.08
		P-Value		0.0275
Month 3	8:00	n	148 (93.1%)	158 (98.1%)
		LS Mean (SE)	18.78 (0.249)	18.80 (0.244)
		Difference (SE)		0.02 (0.349)
		95% CI of Difference		-0.67, 0.71
		P-Value		0.9521
	10:00	n	149 (93.7%)	158 (98.1%)
		LS Mean (SE)	18.12 (0.244)	18.07 (0.239)
		Difference (SE)		-0.05 (0.342)
		95% CI of Difference		-0.72, 0.62
		P-Value		0.8842

Analysis Visit	Analysis Timepoint		0.5% Timolol (N=159)	0.002% STN1012600 (N=161)
	16:00	n	149 (93.7%)	158 (98.1%)
		LS Mean (SE)	18.52 (0.228)	17.57 (0.223)
		Difference (SE)		-0.95 (0.319)
		95% CI of Difference		-1.58, -0.32
		P-Value		0.0031

MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures; SE: Standard Error; CI: Confidence Interval

LS mean and p-value are obtained by fitting a MMRM model to the intraocular pressure at each timepoint. The model includes treatment, 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.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.2.3

(2) 重要な副次評価項目

副次評価項目は、1.5mmHg の非劣性マージンを用いて、投与後 3 ヵ月の平均日中眼圧における 0.002% STN1012600 点眼液の 0.5%チモロール点眼液に対する非劣性を検証した。

投与後 3 ヵ月の平均日内眼圧における群間の差の両側 95%信頼区間の上側限界は、ベースライン後のすべての観察時点において 0.30mmHg 以下であり、平均日内眼圧における 0.002% STN1012600 点眼液の 0.5%チモロール点眼液に対する非劣性が検証された。また、平均日中眼圧の群間の差の両側 95%信頼区間の上側限界が、0 mmHg 未満ではなかったため、優越性は検証されなかった（表 2.7.6.8-5）。

表 2.7.6.8-5. 平均日中眼圧の MMRM 法による解析結果 (FAS)

Analysis Visit		0.5% Timolol (N=159)	0.002% STN1012600 (N=161)
Week 2	n	156 (98.1%)	160 (99.4%)
	LS Mean (SE)	18.39 (0.195)	17.97 (0.193)
	Difference (SE)		-0.42 (0.275)
	95% CI of Difference		-0.96, 0.12
	P-Value		0.1309
Week 6	n	150 (94.3%)	160 (99.4%)
	LS Mean (SE)	18.37 (0.208)	17.93 (0.204)
	Difference (SE)		-0.44 (0.291)
	95% CI of Difference		-1.01, 0.14
	P-Value		0.1348
Month 3	n	148 (93.1%)	158 (98.1%)
	LS Mean (SE)	18.43 (0.209)	18.15 (0.205)
	Difference (SE)		-0.28 (0.293)
	95% CI of Difference		-0.86, 0.30
	P-Value		0.3380

MMRM: Mixed-effects Model for Repeated Measures; SE: Standard Error; CI: Confidence Interval

LS mean and p-value are obtained by fitting a MMRM model to the mean diurnal intraocular pressure. The model includes treatment, 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

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.2.5.4

(3) その他の副次評価項目

1) 投与後 2 週 (Visit 3) 及び 6 週 (Visit 4) における平均日中眼圧

投与後 2 週 (Visit 3) 及び 6 週 (Visit 4) の平均日内眼圧における群間の差の両側 95%信頼区間の上側限界は、それぞれ 0.12 mmHg 及び 0.14 mmHg であり、事前に規定した非劣性マージン 1.5 mmHg を下回っていたことから、0.002% STN1012600 点眼液は 0.5%チモロール点眼液に対して非劣性であった。

2) 投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) における各時点（8:00、10:00 及び 16:00）のベースライン (Visit 2) からの眼圧変化量及び眼圧変化率

眼圧変化量の LS Mean の群間差（STN1012600 群-チモロール群）は 1 mmHg 未満〔範囲：-0.95 mmHg～0.02 mmHg（添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.24.3）〕であり、平均日中眼圧変化率の LS Mean の群間差（STN1012600 群-チモロール群）は 4%以下〔範囲：0.1%～-3.8%（添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.2.4.4）〕と両群の眼圧下降作用は類似した結果を示した。

3) 投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) におけるベースライン (Visit 2) からの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率

平均日中眼圧変化量の LS Mean の群間差（STN1012600 群-チモロール群）は 1 mmHg 未満〔範囲：0.28 mmHg～0.42 mmHg（添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.2.5.5）〕であり、平均日中眼圧変化率の LS Mean の群間差（STN1012600 群-チモロール群）は 2%未満〔範囲：1.1%～1.5%（添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.2.5.6）〕と両群は類似した結果を示した。

4) 投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) におけるベースライン (Visit 2) からの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上の症例割合

ベースラインからの日内眼圧低下率 20%以上、25%以上、30%以上を達成した被験者の割合は、ベースライン後のすべての観察時点において、STN1012600 群で一貫して数値的に高かった。平均日中眼圧が 20%以上低下した被験者の割合の群間差（STN1012600 群-チモロール群）は 4.2%から 8.2%であった。投与後 3 ヵ月において STN1012600 群で 77.2%、チモロール群で 73.0%が少なくとも 20%以上の反応が認められ、さらに、STN1012600 群で 40.5%、チモロール群で

35.8%がベースラインから 30%以上の日中眼圧下降を示した（添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.2.6.1.1）。

5） 投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) における平均日中眼圧が 18mmHg 以下の症例割合

平均日中眼圧が 18mmHg 以下の被験者の割合は、ベースライン後のすべての観察時点で、チモロール群と比較して STN1012600 群で数値的に高かった。

被験者の割合の群間差（STN1012600 群-チモロール群）は 3.7%から 10.1%であった（添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.2.6.1.2）。

(4) 有効性の結論

本試験では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者を対象に、0.002% STN1012600 点眼液〔1 日 1 回 (20:00) 〕と 0.5%チモロール点眼液〔1 日 2 回（8:00、20:00）〕を 3 ヵ月間連日投与し、眼圧下降作用と安全性を比較した。平均眼圧を評価した主要評価項目及び副次的評価項目の結果から、0.002% STN1012600 点眼液の眼圧下降作用における 0.5%チモロール点眼液に対する非劣性が示された。一方、0.002% STN1012600 点眼液の 0.5%チモロール点眼液に対する優越性は示されなかったが、0.002% STN1012600 点眼液は、投与後 2 週 (Visit 3) 、6 週 (Visit 4) 及び 3 ヵ月 (Visit 5) の 16:00 の測定時点で 0.5%チモロール点眼液より優れていることが示された。ベースラインからの眼圧変化量をさらに評価したところ、同様の結果が示された。

2.7.6.8.2.5 安全性

(1) 有害事象の要約

試験中に報告されたすべての有害事象の発生率は、STN1012600 群とチモロール群で同程度であった（表 2.7.6.8-6）。本試験で報告された有害事象の大部分は眼症状であり、両群間で同程度の発現率であった。治験薬との関連ありと評価された有害事象 (SAR) の発現率においても、両群間で同程度であった。

本試験において、眼の重篤な有害事象又は重篤な SAR は発生しなかった。本試験参加中に死亡した例はなかった。非治療緊急有害事象は少なく、大多数は眼以外の事象であった。1 名の被験者が試験終了 10 日後に致死的な心停止を報告されたが、試験期間中の事象とは無関係であった。

眼に関する有害事象は、STN1012600 群 (19.3%) に比べ、チモロール群 (15.0%) で少なかった。最も頻度が高く認められた有害事象は「Conjunctival hyperemia（結膜充血）」であり、チモロール群では 2.5%、STN1012600 群では 9.9%であった。発現率が 1%以上のその他の眼に関する有害事象は、「eye pruritis（眼そう痒症）」、「eye pain（眼痛）」、「dry eye（ドライアイ）」、「foreign body

sensation（異物感）」、「ocular hyperemia（眼充血）」、「instillation site pain（滴下投与部位痛）」、及び「vital dye staining cornea present（角膜生体染色陽性）」であった（表 2.7.6.8-7）。その他の眼に関する有害事象の発現率は 1%以下であった。

発現率が 1%以上の眼に関する有害事象のほとんどは、両群とも試験中に消失した。

表 2.7.6.8-6. 有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

	0.5% Timolol (N = 160)	**0.002% STN1012600 (N = 161)**	**Overall (N=321)**
AEs	34 (21.3%)	38 (23.6%)	72 (22.4%)
SAEs	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
SARs	19 (11.9%)	25 (15.5%)	44 (13.7%)
Serious SARs	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
AEs Leading to Study Drug Discontinuation	3 (1.9%)	0	3 (0.9%)
Death	0	0	0
SARs leading to Death	0	0	0
Ocular AEs	24 (15.0%)	31 (19.3%)	55 (17.1%)
SAEs	0	0	0
SARs	17 (10.6%)	25 (15.5%)	42 (13.1%)
Serious SARs	0	0	0
AEs Leading to Study Drug Discontinuation	2 (1.3%)	0	2 (0.6%)
Death	0	0	0
SARs leading to Death	0	0	0
Non-Ocular AEs	13 (8.1%)	8 (5.0%)	21 (6.5%)
SAEs	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
SARs	2 (1.3%)	0	2 (0.6%)
Serious SARs	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
AEs Leading to Study Drug Discontinuation	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
Death	0	0	0
SARs leading to Death	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; SAR = suspected adverse reaction.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.3.1.01

Confidential

表 2.7.6.8-7. 眼に関する発現率 1%以上の有害事象一覧（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	0.5% Timolol (N = 160)	0.002% STN1012600 (N = 161)	Overall (N=321)
Subjects with Any Ocular AEs	24 (15.0%)	31 (19.3%)	55 (17.1%)
Eye disorders	16 (10.0%)	31 (19.3%)	47 (14.6%)
Conjunctival hyperemia	4 (2.5%)	16 (9.9%)	20 (6.2%)
Eye pruritus	1 (0.6%)	4 (2.5%)	5 (1.6%)
Eye pain	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (1.2%)
Dry eye	2 (1.3%)	2 (1.2%)	4 (1.2%)
Foreign body sensation in eyes	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
Ocular hyperemia	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	6 (3.8%)	2 (1.2%)	8 (2.5%)
Instillation site pain	6 (3.8%)	1 (0.6%)	7 (2.2%)
Investigations	2 (1.3%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)
Vital dye staining cornea present	2 (1.3%)	1 (0.6%)	3 (0.9%)

Abbreviations: AE = adverse event

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.3.1.07

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象

本試験で報告された SAE はすべて眼以外のものであり、肋骨骨折と胸骨骨折（同一被験者）を除くすべての SAE は試験中に消失した。失神は報告された唯一の重篤な SAR であり、試験終了時に消失した中等度の事象と評価された。なお、死亡例は認めなかった。

(3) 他の重要な有害事象

中止に至った有害事象はチモロール群で 3 例に認められ、STN1012600 群では認められなかった。

(4) その他の安全性評価項目（視力、細隙灯顕微鏡検査、眼底及びバイタルサイン）

細隙灯顕微鏡検査で最も多く認められた所見は結膜充血であった。視力、眼底、バイタルサインに関して臨床的に意味のある所見は認められなかった。

(5) 安全性の結論

安全性データには予期せぬ所見は認められなかった。SAE 及び SAR を含む全有害事象の発現率は投与群で同程度であり、有害事象の大部分は軽度のものであった。本試験で最も多く認めら

れた眼科検査所見及び報告された有害事象は結膜充血であった。その他の安全性に関する結果では、視力、眼底、バイタルサインに関して臨床的に意味のある所見は認められなかった。従って、0.002% STN1012600 点眼液の安全性に関する懸念事項はなかった。

2.7.6.8.2.6 結論

本試験の結果より、0.002% STN1012600 点眼液（1 日 1 回点眼）は、0.5%チモロール点眼液（1 日 2 回点眼）と比較して、安全性、忍容性が高く、眼圧下降効果において非劣性であることが示された。

Confidential

2.7.6.9 第 III 相長期投与試験（101260006LT）

添付資料 5.3.5.2-1

治験の標題: STN1012600 点眼液 0.002%の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした単剤及びチモロール点眼液 0.5%併用におけるオープンラベル長期投与試験 (Angel-J2 Study)－第Ⅲ相－	
治験責任医師: [redacted] [redacted] 他計 20 名	
治験実施施設: [redacted] 他計 20 医療機関	
医学専門家: [redacted] [redacted]	
公表文献: なし	
治験期間: 2022 年 8 月 8 日～2024 年 1 月 30 日	開発のフェーズ: 第 III 相

2.7.6.9.1 治験方法の概略

2.7.6.9.1.1 目的

安全性目的:

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.002% STN1012600 点眼液〔1 回 1 滴、1 日 1 回（21:00±60 分）、両眼点眼、52 週間点眼〕の安全性を検討する。

有効性目的:

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.002% STN1012600 点眼液〔1 回 1 滴、1 日 1 回（21:00±60 分）、両眼点眼、52 週間点眼〕の下記事項を検討する。

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

また、0.002% STN1012600 点眼液を単剤で点眼するグループ（グループ 1 及びグループ 2）において、同意が得られた場合、投与後 52 週の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後 44 時間までの眼圧下降作用を検討する。

DNA 収集の目的:

STN1012600 点眼液の有効性あるいは安全性に関する遺伝子を探索するため、並びに将来的に緑内障をはじめとする眼科疾患の関連遺伝子の探索に用いる可能性を見据え、本治験に参加の被験者のうち、同意を得られた被験者を対象に血液試料を収集、DNA を抽出し、保管する。

なお、解析研究に関しては、具体的に解析・研究計画が確定した時点で、新たに研究計画書を作成し、別途、妥当性検討を行った後、実施する。

2.7.6.9.1.2 治験方法

試験デザインを図 2.7.6.9-1 に示した。

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

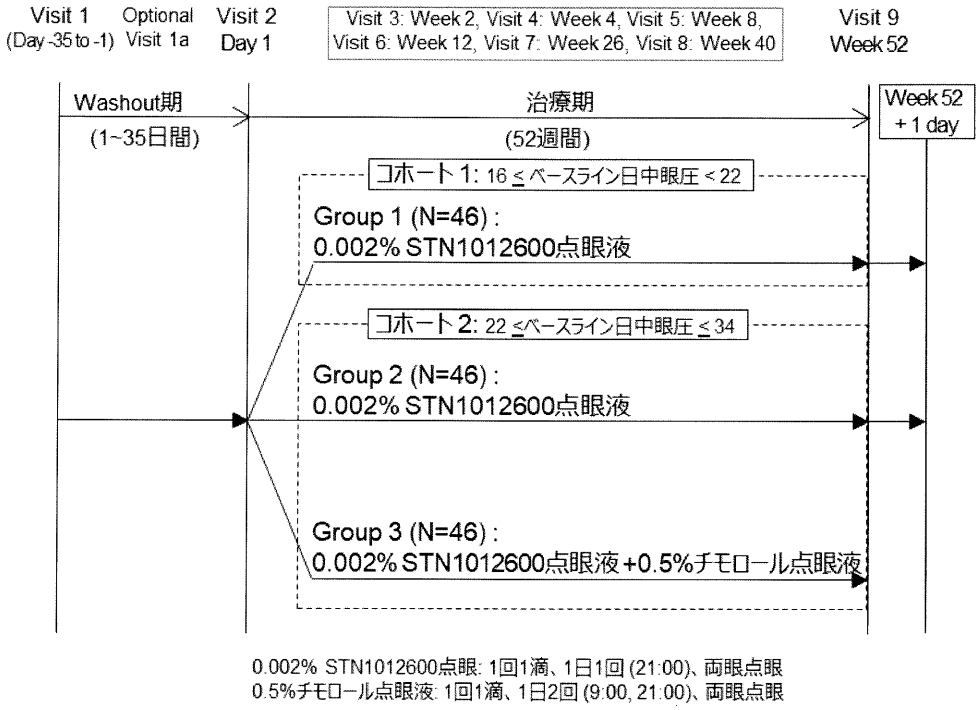


図 2.7.6.9-1. 試験デザイン

2.7.6.9.1.3 被験者数

目標症例数：138 例（各グループ 46 例）

【設定根拠】

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

2.7.6.9.1.4　　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（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、偽落屑緑内障、色素性緑内障又は高眼圧症と診断された患者

(2)　主な選択基準

Visit 1 (Screening) 時

1. 18 歳以上
2. 外来患者
3. 両眼が原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、偽落屑緑内障、色素性緑内障又は高眼圧症と診断されている
4. 両眼とも矯正視力において Log MAR 視力が 0.6 以下（小数視力が 0.3 以上）
5. 両眼とも中心角膜厚が 480 μm 以上 620 μm 以下
6. 両眼とも前房隅角が Shaffer の分類で 2 以上

Visit 2 (Baseline) 時

7. 規定の Washout 期間が完了している
8. Visit 2 (Baseline) のすべての眼圧測定時点（9:00、13:00、17:00）の眼圧が少なくともいずれか一方の眼（同一眼）が 16 mmHg 以上であり、両眼とも 34 mmHg 以下である

(3)　主な除外基準

1. 高度の視野障害（例えば Humphrey 視野計の平均偏差が-12dB 未満）を有する
2. 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角膜の異常又はその他の疾患（フックス角膜内皮変性症又は重大な角膜表面の異常等）を有する
3. 活動性の重度の外眼部疾患、眼あるいは眼瞼の炎症又は感染症を有する
4. 虹彩炎、ぶどう膜炎、角膜の炎症性疾患、単純ヘルペスウイルス等のウイルス感染症の既往を有する。ただし、アデノウイルスについては、Visit 1 (Screening) 前 6 ヵ月以内に炎症を伴う感染の既往がない場合は、ウイルス感染症の既往に含めない
5. 水晶体後嚢破損偽水晶体を有する。また、黄斑浮腫又は黄斑浮腫を発症することが知られている危険因子（網膜静脈閉塞症、糖尿病性網膜症、ぶどう膜炎、加齢黄斑変性症等）を有する、又は既往を有する
6. 重症な眼外傷の既往を有する

7. 眼底の確認が困難な疾患を有する
8. 網膜剥離、増殖性糖尿病網膜症又は治験期間中に進行するおそれのある網膜疾患の既往を有する
9. β遮断薬に対して禁忌である疾患（慢性気管支炎及び肺気腫等の慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、2度／3度房室ブロック、コントロール不良のうっ血性心不全等）を有する、又は既往がある

2.7.6.9.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

0.002% STN1012600 点眼液（製造番号：C0283-3［表示製造番号：D101260006LT-1］）

0.5% チモロール点眼液（製造番号：C0285-1［表示製造番号：D101260006LT-2］）

(2) 用法・用量

- 0.002% STN1012600 点眼液：1回1滴、1日1回、21:00（±60分）、両眼点眼
- 0.5% チモロール点眼液：1回1滴、1日2回、〔9:00（±60分）、21:00（±60分）〕両眼点眼

(3) 投与期間

Washout 期 1～35日、治療期52週

2.7.6.9.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.9-1 に示した。

Confidential

表 2.7.6.9-1. 検査・観察スケジュール

X: 実施

検査・観察項目		Washout 期			治療期								
		Visit 1	(Visit 1a)	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10	治験中止時
		Screening	Optional	Baseline	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 26	Week 40	Week 52	Week 52 +1 day	
		Day -35 to -1		Day 1	Day 15±3	Day 29±3	Day 57±7	Day 85±7	Day 183±7	Day 281±7	Day 365±7	-	
文書同意の取得 [a]		X											
選択／除外基準の確認		X		X									
被験者背景		X											
併用薬・併用療法の確認		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
点眼遵守状況の確認					X	X	X	X	X	X	X		X
有害事象 [b]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠検査 [c]		X							X		X		X
血圧・脈拍数測定 [d]		X		X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)		X (9:00)
視力検査 [e]		X	X	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)
細隙灯顕微鏡検査 [f]		X	X	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)	X (9:00)
眼圧測定 [g]	9:00±60	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	13:00±60			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	17:00±60			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
中心角膜厚測定 [h]		X		X (17:00)					X (17:00)		X (17:00)		X (17:00)
隅角検査 [i]		X											
視野検査 [j]		X							X		X		X
眼底検査 [k]		X							X (17:00)		X (17:00)		X (17:00)
虹彩、睫毛、眼瞼の評価及び写真撮影				X	X	X	X	X	X	X	X		X
臨床検査		X							X		X		X
ファーマコゲノミクス [l]					X								X
治験使用薬交付				X	X	X	X	X	X	X			
治験使用薬回収					X	X	X	X	X	X	X[m]		X

a. 文書同意取得後 30 日以内に Visit 1 (Screening) を開始する。また、Visit 10 (Week 52 + 1 day) 参加に関する同意は Visit 8 (Week 40) 以前のいずれかの Visit で取得してもよい。なお、Visit 10 (Week 52 + 1 day) 参加に関する同意は Visit 9 (Week 52) で文書による再同意を取得する。ファーマコゲノミクス研究の文書同意は治験終了以前のいずれかの Visit で取得してもよい（同意取得日から 30 日を超えた後に血液を採取する場合は、再度同意を取得する）

b. 有害事象は、同意取得以降 Visit 9 (Week 52) 終了時〔Visit 10 (Week 52 + 1 day) 参加に同意を得られた被験者は Visit 10 (Week 52 + 1 day) 終了時〕／治験中止時まで、治験期間を通じて確認する。有害事象の原因に関わらず、治験責任医師・治験分担医師は有害事象の因果関係を評価する

Confidential

c. 男性、妊娠の可能性のない女性〔永久的な避妊術を受けた女性（子宮又は両卵巣摘出後の女性、卵管結紮術後の女性）又は閉経後の女性（別の医学的理由を伴わずに月経の無い状態が 12 ヵ月以上にわたる女性）〕は実施不要

d. バイタルサイン（安静時血圧、脈拍数）は、坐位で測定する。眼圧測定前に実施する。Visit 2 (Baseline) 以降の各 Visit 及び治験中止時は、9:00 の眼圧測定前に実施する

e. 眼圧測定前に実施する。Visit 2 (Baseline) 以降の各 Visit 及び治験中止時は、9:00 の眼圧測定前に実施する

f. 眼圧測定前に実施する。Visit 2 (Baseline) 以降の各 Visit 及び治験中止時は、9:00 の眼圧測定前に実施する。前房フレアと前房セルはフルオレセイン染色前に実施する

g. Visit 1 (Screening) 及び Visit 1a (Optional) を除き、9:00±60 分、13:00±60 分、17:00±60 分に実施する

h. 眼圧測定後に実施する。Visit 2 (Baseline)、 Visit 7 (Week 26) 及び Visit 9 (Week 52) /治験中止時は、17:00 の眼圧測定後に実施する

i. Washout 期開始前 3 ヵ月以内（90 日以内）に実施している場合は、Visit 1 (Screening) のデータとして利用可能とする。実施する場合、眼圧測定後に実施する

j. Washout 期開始前 3 ヵ月以内（90 日以内）に実施している場合は、Visit 1 (Screening) のデータとして利用可能とする。可能な限り Visit 1 (Screening) に実施することとし、治験責任医師・治験分担医師が Washout を開始しても問題ないと判断した場合に限り、Washout 期間中に実施することも可とする

k. 眼圧測定後に実施する。Visit 7 (Week 26) 及び Visit 9 (Week 52) ／治験中止時は、17:00 の眼圧測定後に実施する。散瞳下で眼底検査を実施する場合、すべての検査・観察を完了した後に実施する

l. ファーマコゲノミクス研究用の採血は、ファーマコゲノミクス研究の文書同意を取得した上で、治験薬投与開始後いずれかの Visit で実施する

m. グループ 1 及びグループ 2 の被験者において同意が得られた場合、Visit 9 (Week 52) で治験使用薬回収を行った後、夜の眼圧下降剤の点眼は行わず、Visit 10 (Week 52 +1 day) の 9:00、13:00、17:00 に眼圧を測定する

2.7.6.9.1.7 併用薬及び併用療法

(1) 併用禁止薬

次の薬剤（一般用医薬品を含む）の併用は、治験期間を通じて禁止した。

1) すべての眼局所投与製剤。ただし、人工涙液、白内障治療剤（グルタチオン、ピレノキシン等）及びビタミン B_{12} 製剤（シアノコバラミン等）の使用は可とするが、治験使用薬との点眼間隔は 5 分以上あける。

2) 全身投与の眼圧下降剤（経口又は静脈投与の炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI) 、経口投与のグリセロール等）

3) 関節腔内注射を含めた、眼局所、眼周囲、吸入、経鼻、全身投与のすべての副腎皮質ステロイド

4) 他の臨床試験（治験、製造販売後臨床試験含む）の試験薬又は試験機器

(2) 併用可能薬

併用禁止薬以外の薬物の併用は可とした。ただし、新規投与もしくは投与中止、又は用法・用量の変更を極力行わないこととした。なお、眼圧への影響が知られている全身又は局所投与薬（β遮断薬、α作動薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬及びアンジオテンシンII受容体遮断薬 (ARB) ）は、Visit 1 (Screening) の30日前から治験期間を通じて新規投与もしくは投与中止、又は用法・用量の変更を行うことができないこととした。

(3) 併用禁止療法

次の非薬物療法の併用は、治験期間を通じて禁止した。

1) 眼に対するレーザー治療

2) 眼に対する観血的手術

3) 治療期開始1週間前からのコンタクトレンズ装用

(4) 併用可能療法

併用禁止療法以外の非薬物療法の併用は可とした。ただし、新規開始もしくは中止、又は内容の変更を極力行わないこととした。

2.7.6.9.1.8 評価項目

(1) 有効性評価

有効性評価眼はベースラインの眼圧の高い方の眼とした。左右が同値の場合は右眼を有効性評価眼とした。各グループと全体で評価を行った。

- 各観察時点におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率（平均日中眼圧: 9:00、13:00及び17:00の3時点の眼圧の平均）
- 各観察時点におけるベースラインからの平均日中眼圧下降率が20%以上、25%以上、30%以上の症例割合
- 各観察時点における平均日中眼圧が18mmHg以下の症例割合

また、0.002% STN1012600点眼液を単剤で点眼するグループにおいて、同意が得られた場合、下記事項を検討した。

- 投与後52週前日の0.002% STN1012600点眼液最終投与後36時間、40時間、44時間の眼圧

(2) 安全性評価

- 有害事象
- 臨床検査値
- 血圧・脈拍数
- 眼科的検査（視力検査、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚、虹彩、睫毛、眼瞼の変化）

2.7.6.9.1.9 統計手法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

以下に該当する被験者の集団を最大の解析対象集団（以下、FAS）と定義し、人口統計学的及び他の基準値の特性等の評価及び有効性評価に用いた。

1. 被験薬を少なくとも1回点眼した被験者
2. 有効性評価眼について Visit 2 (Baseline) 及びその後に少なくとも1回の検査日の眼圧測定値が利用できる被験者

2) 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) 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) 各観察時点におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率（平均日中眼圧: 9:00、13:00 及び 17:00 の 3 時点の眼圧の平均）

単剤群（グループ1及び2）並びに併用群（グループ3）ごとに、各規定来院における平均日中眼圧値及びベースラインからの変化量の平均、標準偏差を示し、対応のあるt検定を行った。変化率についても、同様の算出を行った。

2) 各観察時点におけるベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上の症例割合

Confidential

単剤群（グループ 1 及び 2）並びに併用群（グループ 3）ごとに、規定来院の各測定時点における平均日中眼圧下降率（20%以上、25%以上、30%以上）の割合を算出した。

3） 各観察時点における平均日中眼圧が 18mmHg 以下の症例割合

単剤群（グループ 1 及び 2）並びに併用群（グループ 3）ごとに、規定来院の各測定時点における平均日中眼圧が 18mmHg 以下の割合を算出した。

4） 投与後 52 週前日の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後 36 時間、40 時間、44 時間の眼圧

単剤群（グループ 1 及び 2）で同意が得られた被験者について、各測定時点における眼圧値の平均、標準偏差を算出した。

5） 101260005LT 試験のラタノプロスト群と本試験のグループ 2 の投与後 4 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量の比較

グループ 2 のベースラインからの平均日中眼圧変化量について、101260005LT 試験におけるラタノプロスト群との比較のため、[redacted] 法を用いた平均治療効果の推定及び 95%信頼区間を算出した。

(3) 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う。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) 眼科的検査（視力検査、細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚、虹彩、睫毛、眼瞼の変化）、血圧・脈拍数、臨床検査

安全性解析対象集団を対象として、データの特性に応じ、単剤群（グループ 1 及び 2）並びに併用群（グループ 3）ごとに評価時点ごとの記述統計量を示した。

(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。

2.7.6.9.2 結果の要約

2.7.6.9.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.9-2 に示した。

3 群で計 172 例の文書同意を得た。最初の症例は 2022 年 8 月 8 日に組入れられ、最終の症例の観察は、2024 年 1 月 30 日であった。

Washout 期中止例は 41 例、治験使用薬に割付けられた症例は 131 例であった。その後、11 例（グループ 1：6 例、グループ 2：3 例、グループ 3：2 例）が治験を中止し、治験完了例は 120 例（グループ 1：43 例、グループ 2：39 例、グループ 3：38 例）であった。

表 2.7.6.9-2. 症例の内訳

	0.002% STN1012600 (Group 1)	0.002% STN1012600 (Group 2)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3)	Mono-therapy (Group 1 + Group 2)	Overall
Informed Consent Obtained					172
Screen Failure					41
Enrolled	49	42	40	91	131
FAS population [1]	49 (100.0%)	42 (100.0%)	40 (100.0%)	91 (100.0%)	131 (100.0%)
Safety population [1]	49 (100.0%)	42 (100.0%)	40 (100.0%)	91 (100.0%)	131 (100.0%)
Completers at week 26 [1]	47 (95.9%)	39 (92.9%)	38 (95.0%)	86 (94.5%)	124 (94.7%)
Prematurely discontinued by week 26 [1]	2 (4.1%)	3 (7.1%)	2 (5.0%)	5 (5.5%)	7 (5.3%)
ADVERSE EVENT	2 (4.1%)	3 (7.1%)	2 (5.0%)	5 (5.5%)	7 (5.3%)
Completers [1]	43 (87.8%)	39 (92.9%)	38 (95.0%)	82 (90.1%)	120 (91.6%)
Prematurely discontinued [1]	6 (12.2%)	3 (7.1%)	2 (5.0%)	9 (9.9%)	11 (8.4%)
ADVERSE EVENT	3 (6.1%)	3 (7.1%)	2 (5.0%)	6 (6.6%)	8 (6.1%)

	0.002% STN1012600 (Group 1)	0.002% STN1012600 (Group 2)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3)	Mono-therapy (Group 1 + Group 2)	Overall
OTHER	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
WITHDRAWAL BY SUBJECT NOT RELATED TO COVID-19 CONCERN	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)

[1] Denominator is number of enrolled subjects.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.1.1

2.7.6.9.2.2 解析対象集団

FAS 及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.9-2 に示した。

2.7.6.9.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景）を、表 2.7.6.9-3 に示した。

表 2.7.6.9-3. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)	Mono-therapy (Group 1 + Group 2) (N=91)	Overall (N=131)
Age (years)					
n	49	42	40	91	131
Mean (SD)	64.7 (11.53)	62.1 (14.57)	64.7 (12.04)	63.5 (13.01)	63.8 (12.69)
Median	68.0	65.0	68.0	67.0	67.0
Min, Max	21, 79	27, 83	28, 84	21, 83	21, 84
Age Group (years)					
n	49	42	40	91	131
< 65	20 (40.8%)	19 (45.2%)	18 (45.0%)	39 (42.9%)	57 (43.5%)
>= 65	29 (59.2%)	23 (54.8%)	22 (55.0%)	52 (57.1%)	74 (56.5%)
Sex					
n	49	42	40	91	131
Male	26 (53.1%)	21 (50.0%)	23 (57.5%)	47 (51.6%)	70 (53.4%)
Female	23 (46.9%)	21 (50.0%)	17 (42.5%)	44 (48.4%)	61 (46.6%)
Race					
n	49	42	40	91	131
Asian	49 (100.0%)	42 (100.0%)	40 (100.0%)	91 (100.0%)	131 (100.0%)
Primary Diagnosis					
Normal Tension Glaucoma	16 (32.7%)	2 (4.8%)	1 (2.5%)	18 (19.8%)	19 (14.5%)
Ocular Hypertension	11 (22.4%)	19 (45.2%)	19 (47.5%)	30 (33.0%)	49 (37.4%)
Pigmentary Glaucoma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)	Mono-therapy (Group 1 + Group 2) (N=91)	Overall (N=131)
Primary Open Angle Glaucoma	22 (44.9%)	21 (50.0%)	20 (50.0%)	43 (47.3%)	63 (48.1%)
Pseudoexfoliation Glaucoma	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mean Diurnal IOP (mmHg)					
n	49	42	40	91	131
Mean (SD)	18.83 (1.386)	23.21 (1.463)	24.00 (1.829)	20.85 (2.613)	21.82 (2.802)
Median	18.83	23.00	23.50	20.50	22.33
Min, Max	16.0, 21.8	22.0, 30.0	22.2, 30.0	16.0, 30.0	16.0, 30.0
IOP at 9:00 (mmHg)					
n	49	42	40	91	131
Mean (SD)	19.54 (1.944)	23.54 (2.046)	24.24 (2.273)	21.38 (2.817)	22.26 (2.963)
Median	19.50	23.00	24.00	22.00	22.50
Min, Max	16.0, 23.5	20.0, 31.5	21.5, 31.5	16.0, 31.5	16.0, 31.5
IOP at 13:00 (mmHg)					
n	49	42	40	91	131
Mean (SD)	18.65 (1.640)	23.24 (1.639)	24.16 (2.135)	20.77 (2.818)	21.81 (3.054)
Median	19.00	23.00	23.75	21.00	22.00
Min, Max	16.0, 22.0	21.5, 30.5	21.0, 31.0	16.0, 30.5	16.0, 31.0
IOP at 17:00 (mmHg)					
n	49	42	40	91	131
Mean (SD)	18.30 (1.507)	22.87 (1.490)	23.61 (1.778)	20.41 (2.734)	21.39 (2.885)
Median	18.00	23.00	23.00	20.00	22.00
Min, Max	16.0, 22.0	20.0, 28.0	20.0, 30.0	16.0, 28.0	16.0, 30.0
Central Corneal Thickness (um)					
n	49	42	40	91	131
Mean (SD)	540.0 (33.23)	549.2 (28.97)	550.6 (31.55)	544.3 (31.50)	546.2 (31.53)
Median	533.0	549.0	555.5	543.0	547.0
Min, Max	466, 619	489, 623	494, 610	466, 623	466, 623
Visual Acuity (LogMAR)					
n	49	42	40	91	131
Mean (SD)	-0.056 (0.0807)	-0.053 (0.0895)	-0.052 (0.0735)	-0.055 (0.0844)	-0.054 (0.0809)
Median	-0.079	-0.079	-0.079	-0.079	-0.079
Min, Max	-0.18, 0.15	-0.30, 0.15	-0.18, 0.10	-0.30, 0.15	-0.30, 0.15
Degree of Angle Closure in Shaffer Scale					
Grade 2	2 (4.1%)	1 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (3.3%)	4 (3.1%)
Grade 3-4	47 (95.9%)	41 (97.6%)	39 (97.5%)	88 (96.7%)	127 (96.9%)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.1.2, Table 14.1.3

2.7.6.9.2.4 有効性

(1) 各観察時点におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率（平均日中眼圧: 9:00、13:00 及び 17:00 の 3 時点の眼圧の平均）

FAS における平均日中眼圧（9:00、13:00 及び 17:00 の 3 時点の眼圧の平均）及び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の推移を表 2.7.6.9-4、図 2.7.6.9-2 及び図 2.7.6.9-3 に、MMRM の解析結果を表 2.7.6.9-5 に示した。

ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率は、いずれのグループにおいても、投与後 2 週 (Week 2)から投与後 52 週 (Week 52) のすべての観察時点において統計的に有意な眼圧下降 ($P < 0.0001$) を示した。投与後 52 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は、グループ 1 で-4.40 ± 1.556 mmHg ($P < 0.0001$) 、グループ 2 で-6.38 ± 1.998 mmHg ($P < 0.0001$) 、グループ 3 で-7.51 ± 1.795 mmHg ($P < 0.0001$) であり、ベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準偏差）は、グループ 1 で-23.25 ± 8.054 % ($P < 0.0001$) 、グループ 2 で-27.31 ± 7.916 % ($P < 0.0001$) 、グループ 3 で-31.12 ± 6.375 % ($P < 0.0001$) であった。このことから、0.002% STN1012600 点眼液は 52 週にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。

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

加えて、単剤群（グループ 1 及びグループ 2）のうち同意の得られた被験者に対して実施した投与後 52 週翌日 (Week 52 + 1 day) （投与後 52 週前日の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後 36 時間、40 時間、44 時間に該当）のベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率は、グループ 1 で-2.81 ± 1.745 mmHg ($P < 0.0001$) 、-14.66 ± 8.922 % ($P < 0.0001$) 、グループ 2 で-5.06 ± 1.724 mmHg ($P < 0.0001$) 、-21.91 ± 7.422 % ($P < 0.0001$) であった。いずれも統計的に有意な眼圧下降 ($P < 0.0001$) を示したものの、投与後 52 週と比較して眼圧下降作用は減弱した。

表 2.7.6.9-4. 平均日中眼圧及びベースラインからの平均日中眼圧の推移 (FAS, Study Eye)

Analysis Visit	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)
Baseline	Observed Value (mmHg)	n	49	42	40
		Mean (SD)	18.83 (1.386)	23.21 (1.463)	24.00 (1.829)
		SE	0.198	0.226	0.289
		Median	18.83	23.00	23.50

Confidential

Analysis Visit	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)
		Min, Max	16.0, 21.8	22.0, 30.0	22.2, 30.0
Week 2	Observed Value (mmHg)	n	48	41	39
		Mean (SD)	14.70 (1.767)	17.59 (1.831)	16.23 (2.113)
		SE	0.255	0.286	0.338
		Median	14.67	17.67	16.33
		Min, Max	9.2, 19.0	12.8, 21.3	12.3, 21.7
	Change from Baseline (mmHg)	n	48	41	39
		Mean (SD)	-4.10 (1.606)	-5.62 (1.775)	-7.71 (2.365)
		SE	0.232	0.277	0.379
		Median	-4.00	-5.33	-7.67
		Min, Max	-8.0, 0.3	-10.0, -3.0	-12.8, -2.7
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	48	41	39
		Mean (SD)	-21.74 (8.321)	-24.15 (7.196)	-32.03 (8.909)
		SE	1.201	1.124	1.427
		Median	-21.21	-24.24	-32.43
		Min, Max	-46.6, 1.8	-42.5, -13.6	-46.0, -11.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
Week 4	Observed Value (mmHg)	n	47	42	40
		Mean (SD)	14.33 (1.591)	17.18 (1.787)	16.31 (1.954)
		SE	0.232	0.276	0.309
		Median	14.33	17.75	16.17
		Min, Max	11.2, 17.3	12.3, 19.7	12.7, 21.3
	Change from Baseline (mmHg)	n	47	42	40
		Mean (SD)	-4.52 (1.492)	-6.03 (1.936)	-7.69 (2.136)
		SE	0.218	0.299	0.338
		Median	-4.50	-5.67	-7.58
		Min, Max	-8.0, -2.3	-11.2, -3.3	-13.0, -3.0
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
	Percent Change from Baseline (%)	n	47	42	40
		Mean (SD)	-23.87 (7.409)	-25.86 (7.675)	-31.90 (7.839)
		SE	1.081	1.184	1.239
		Median	-23.93	-24.38	-32.38
		Min, Max	-40.7, -12.1	-43.9, -15.2	-45.6, -12.3
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
Week 8	Observed Value (mmHg)	n	47	42	39
		Mean (SD)	14.66 (1.662)	17.07 (1.869)	16.09 (2.030)
		SE	0.242	0.288	0.325
		Median	14.50	17.00	15.67
		Min, Max	10.7, 18.3	13.0, 21.7	12.3, 21.7

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

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

Analysis Visit	Measurement	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)
		P-value [1]	<.0001	<.0001	<.0001
Week 52 + 1 day	Observed Value (mmHg)	n	32	33	0
		Mean (SD)	16.13 (1.734)	18.02 (1.816)	na
		SE	0.306	0.316	na
		Median	16.08	17.83	na
		Min, Max	12.8, 19.8	14.7, 22.0	na
	Change from Baseline (mmHg)	n	32	33	0
		Mean (SD)	-2.81 (1.745)	-5.06 (1.724)	na
		SE	0.308	0.300	na
		Median	-3.00	-5.17	na
		Min, Max	-6.5, 1.2	-7.8, -0.7	na
		P-value [1]	<.0001	<.0001	na
	Percent Change from Baseline (%)	n	32	33	0
		Mean (SD)	-14.66 (8.922)	-21.91 (7.422)	na
		SE	1.577	1.292	na
		Median	-15.25	-21.68	na
		Min, Max	-30.2, 6.9	-33.8, -2.9	na
		P-value [1]	<.0001	<.0001	na

[1] Paired t-test

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.1

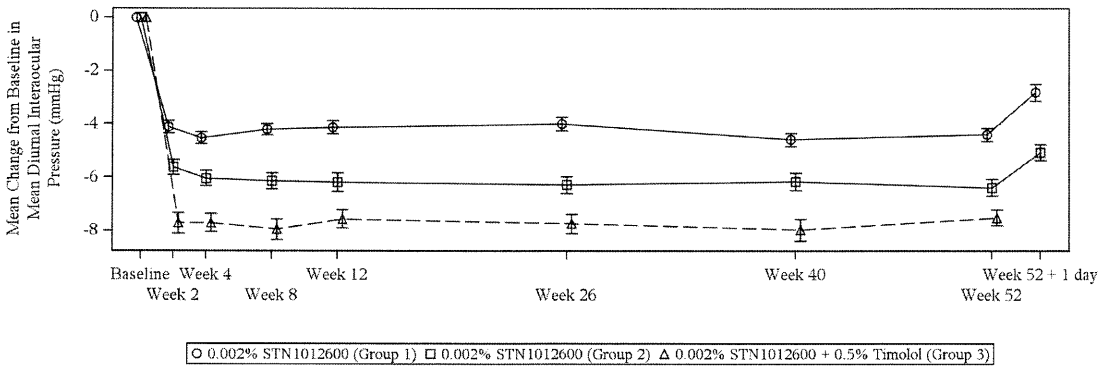


図 2.7.6.9-2. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移 (FAS, Study Eye)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.2

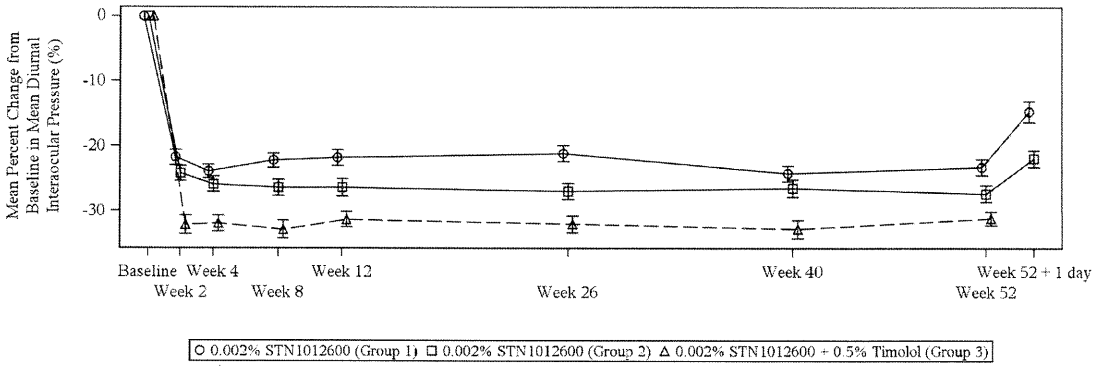


図 2.7.6.9-3. ベースラインからの平均日中眼圧変化率の推移 (FAS, Study Eye)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1.3

表 2.7.6.9-5. 平均日中眼圧変化量の MMRM 法による解析結果 (FAS)

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

Analysis Visit	Statistics	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)
	95% CI of difference	-0.046, 1.541	

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

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.2

(2) 各観察時点におけるベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上の症例割合

投与後 2 週 (Week 2)から投与後 52 週 (Week 52) における、ベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上の症例割合（最小値～最大値）はグループ 1 で 58.3～72.7%、グループ 2 で 61.0～86.8%、グループ 3 で 87.2～94.7%、25%以上の症例割合はグループ 1 で 31.3～46.8%、グループ 2 で 41.5～65.8%、グループ 3 で 75.0～84.6%、30%以上の症例割合はグループ 1 で 10.4～25.5%、グループ 2 で 19.0～37.5%、グループ 3 で 59.0～71.1%であった。

また、0.002% STN1012600 点眼液と 0.5%チモロール点眼液を併用したグループ 3 では、組入れ基準（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）が同一で 0.002% STN1012600 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、いずれの観察時点においてもベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上の症例割合が多かった。

加えて、単剤群（グループ 1 及びグループ 2）のうち同意の得られた被験者に対して実施した投与後 52 週翌日 (Week 52 + 1 day) （投与後 52 週前日の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後 36 時間、40 時間、44 時間に該当）において、ベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上、25%以上、30%以上であった症例の割合は、グループ 1 でそれぞれ 31.3%、12.5%、3.1%、グループ 2 で 63.6%、39.4%、12.1%であった。

(3) 各観察時点における平均日中眼圧が 18mmHg 以下の症例割合

投与後 2 週 (Week 2)から投与後 52 週 (Week 52) における、平均日中眼圧が 18mmHg 以下の症例割合（最小値～最大値）はグループ 1 で 90.3～100.0%、グループ 2 で 53.7～77.5%、グループ 3 で 80.0～84.6%であった。

また、0.002% STN1012600 点眼液と 0.5%チモロール点眼液を併用したグループ 3 では、組入れ基準（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）が同一で 0.002% STN1012600 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、いずれの観察時点においても平均日中眼圧が 18mmHg 以下の症例割合が多かった。

加えて、単剤群（グループ 1 及びグループ 2）のうち同意の得られた被験者に対して実施した投与後 52 週翌日 (Week 52 + 1 day) （投与後 52 週前日の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後 36 時間、40 時間、44 時間に該当）において、平均日中眼圧が 18mmHg 以下であった症例の割合は、グループ 1 で 77.3%、グループ 2 で 51.5%であった。

(4) 投与後 52 週前日の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後 36 時間、40 時間、44 時間の眼圧

投与後 52 週翌日の平均眼圧は、グループ 1 及びグループ 2 ともに、いずれの測定時点（9:00、13:00 及び 17:00 は投与後 52 週前日の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後 36 時間、40 時間、44 時間にそれぞれ該当）においてもベースラインよりも低値であり、投与後 52 週と比較して眼圧下降作用は経時的に減弱したものの、ベースラインと比較して両グループともに統計的に有意な眼圧下降 ($P < 0.0001$) を示した。

(5) 101260005LT 試験のラタノプロスト群と本試験のグループ 2 の投与後 4 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量の比較

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

(6) 有効性の結論

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、いずれのグループにおいても、投与後 2 週 (Week 2)から投与後 52 週 (Week 52) のすべての観察時点において統計的に有意な眼圧下降 ($P < 0.0001$) を示した。投与後 52 週におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は、グループ 1 で-4.40 ± 1.556 mmHg ($P < 0.0001$) 、グループ 2 で -6.38 ± 1.998 mmHg ($P < 0.0001$) 、グループ 3 で-7.51 ± 1.795 mmHg ($P < 0.0001$) であり、ベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準偏差）は、グループ 1 で-23.25 ± 8.054 % ($P < 0.0001$) 、グループ 2 で-27.31 ± 7.916 % ($P < 0.0001$) 、グループ 3 で-31.12 ± 6.375 % ($P < 0.0001$) であった。0.002% STN1012600 点眼液と 0.5%チモロール点眼液を併用したグループ 3 では、組入れ基準（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）が同一で 0.002% STN1012600 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) のすべての観察時点において相加的な眼圧下降作用が認められた。MMRM 解析における平均日中眼圧変化量の調整済み平均値 (LS Mean) の 投与群間差は 0.75～1.62 mmHg であった。

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

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

また、単剤群（グループ 1 及びグループ 2）のうち同意の得られた被験者に対して実施した投与後 52 週翌日 (Week 52 + 1 day) （投与後 52 週前日の 0.002% STN1012600 点眼液最終投与後 36 時間、40 時間、44 時間に該当）のベースラインからの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率は、グループ 1 で-2.81 ± 1.745 mmHg (P < 0.0001) 、-14.66 ± 8.922 % (P < 0.0001) 、グループ 2 で-5.06 ± 1.724 mmHg (P < 0.0001) 、-21.91 ± 7.422 % (P < 0.0001) であった。いずれも統計的に有意な眼圧下降 (P < 0.0001) を示したものの、投与後 52 週と比較して眼圧下降作用は減弱した。また、投与後 52 週翌日の平均眼圧は、いずれの測定時点（9:00、13:00 及び 17:00）においてもベースラインよりも低値であり、投与後 52 週と比較して眼圧下降作用は経時的に減弱したものの、ベースラインと比較して両グループともに統計的に有意な眼圧下降 (P < 0.0001) を示した。

以上、正常眼圧緑内障を含む開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした本試験において、0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）は単剤療法及び 0.5%チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回点眼）との併用療法のいずれにおいても 52 週間にわたり安定した眼圧下降を示した。また、0.5%チモロール点眼液との併用療法により、0.002% STN1012600 点眼液単剤療法と比較して相加的な眼圧下降作用が得られることが確認された。なお、単剤投与後 52 週翌日の平均日中眼圧変化量、平均日中眼圧変化率及び各測定時点の平均眼圧は、ベースラインと比較していずれも統計的に有意な眼圧下降 (P < 0.0001) を示したものの、投与後 52 週と比較して眼圧下降作用は減弱した。

2.7.6.9.2.5 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 2.7.6.9-6 に示した。

安全性解析対象集団において治療期に認められた有害事象を表 2.7.6.9-7 に、重症度別の副作用一覧を表 2.7.6.9-8 に示した。

有害事象は、全体の 86.3%（113/131 例）に認められ、グループ 1 で 87.8%（43/49 例）、グループ 2 で 76.2%（32/42 例）、グループ 3 で 95.0%（38/40 例）であった。このうち、治験使用薬との因果関係ありと判断された有害事象（以下、副作用）は全体で 61.1%（80/131 例）、グループ 1 で 59.2%（29/49 例）、グループ 2 で 59.5%（25/42 例）、グループ 3 で 65.0%（26/40 例）で

あった。副作用の程度は、中等度の 1 例〔「角膜炎 (Keratitis)」、グループ 1〕を除き、すべて軽度であった。

最も高頻度に認められた有害事象は「睫毛の成長 (Growth of eyelashes) 」であり、全体で 32.8%（43/131 例）、グループ 1 で 22.4%（11/49 例）、グループ 2 で 35.7%（15/42 例）、グループ 3 で 42.5%（17/40 例）に認められた。次いで「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) 」が全体で 30.5%（40/131 例）、グループ 1 で 30.6%（15/49 例）、グループ 2 で 28.6%（12/42 例）、グループ 3 で 32.5%（13/40 例）に認められた。副作用においても、最も高頻度に認められたのは「睫毛の成長 (Growth of eyelashes) 」であり、全体で 32.8%（43/131 例）、グループ 1 で 22.4%（11/49 例）、グループ 2 で 35.7%（15/42 例）、グループ 3 で 42.5%（17/40 例）に認められた。次いで「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) 」が全体で 29.8%（39/131 例）、グループ 1 で 30.6%（15/49 例）、グループ 2 で 28.6%（12/42 例）、グループ 3 で 30.0%（12/40 例）に認められた。その他、高頻度に認められた副作用（全体で 2%以上）は、「眼瞼のうぶ毛変化(Eyelid vellus hair changes) 」14.5%、「睫毛変化 (Eyelash changes) 」13.7%、「睫毛剛毛化 (Eyelash thickening) 」9.9%、「眼瞼色素沈着 (Blepharal pigmentation) 」8.4%、「睫毛色素過剰 (Eyelash hyperpigmentation) 」4.6%、「多毛症 (Hypertrichosis) 」3.1%、「眼刺激 (Eye irritation) 」2.3%、「点状角膜炎 (Punctate keratitis) 」2.3%であった。

全身性（眼以外）の有害事象は、全体の 51.1%（67/131 例）に認められ、グループ 1 で 61.2%（30/49 例）、グループ 2 で 42.9%（18/42 例）、グループ 3 で 47.5%（19/40 例）であった。このうち、副作用は全体の 1.5%（2/131 例）に認められ、「白血球数増加 (White blood cell count increased) 」0.8%（1/131 例、グループ 1）、「頭痛 (Headache) 」0.8%（1/131 例、グループ 1）のみであった。

表 2.7.6.9-6. 有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

Subjects with any	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)	Mono-therapy (Group 1 + Group 2) (N=91)	Overall (N=131)
AE(s)	43 (87.8%)	32 (76.2%)	38 (95.0%)	75 (82.4%)	113 (86.3%)
ADR(s)	29 (59.2%)	25 (59.5%)	26 (65.0%)	54 (59.3%)	80 (61.1%)
SAE(s)	3 (6.1%)	2 (4.8%)	3 (7.5%)	5 (5.5%)	8 (6.1%)
Serious ADR(s)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Leading to Study Drug Discontinuation	3 (6.1%)	3 (7.1%)	2 (5.0%)	6 (6.6%)	8 (6.1%)
Resulting in Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mild AE(s) [1]	39 (79.6%)	28 (66.7%)	33 (82.5%)	67 (73.6%)	100 (76.3%)
Moderate AE(s) [1]	4 (8.2%)	4 (9.5%)	4 (10.0%)	8 (8.8%)	12 (9.2%)
Severe AE(s) [1]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)

[1] Maximum severity within subject.

Subjects are classified by actual treatment received.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.1

表 2.7.6.9-7. 治療期に認められた有害事象

System organ class Preferred term	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)	Mono-therapy (Group 1 + Group 2) (N=91)	Overall (N=131)
Subjects with any AE(s)	43 (87.8%)	32 (76.2%)	38 (95.0%)	75 (82.4%)	113 (86.3%)
Eye disorders	35 (71.4%)	26 (61.9%)	28 (70.0%)	61 (67.0%)	89 (67.9%)
Growth of eyelashes	11 (22.4%)	15 (35.7%)	17 (42.5%)	26 (28.6%)	43 (32.8%)
Conjunctival hyperaemia	15 (30.6%)	12 (28.6%)	13 (32.5%)	27 (29.7%)	40 (30.5%)
Eyelid vellus hair changes	4 (8.2%)	9 (21.4%)	6 (15.0%)	13 (14.3%)	19 (14.5%)
Eyelash changes	9 (18.4%)	6 (14.3%)	3 (7.5%)	15 (16.5%)	18 (13.7%)
Eyelash thickening	6 (12.2%)	5 (11.9%)	2 (5.0%)	11 (12.1%)	13 (9.9%)
Blepharal pigmentation	4 (8.2%)	4 (9.5%)	3 (7.5%)	8 (8.8%)	11 (8.4%)
Conjunctivitis allergic	3 (6.1%)	2 (4.8%)	2 (5.0%)	5 (5.5%)	7 (5.3%)
Punctate keratitis	4 (8.2%)	1 (2.4%)	2 (5.0%)	5 (5.5%)	7 (5.3%)
Eyelash hyperpigmentation	1 (2.0%)	3 (7.1%)	2 (5.0%)	4 (4.4%)	6 (4.6%)
Dry eye	3 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	3 (3.3%)	4 (3.1%)
Conjunctival haemorrhage	1 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (2.5%)	2 (2.2%)	3 (2.3%)
Eye irritation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.5%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
Cataract	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Conjunctival irritation	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (1.1%)	2 (1.5%)
Erythema of eyelid	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
Keratitis	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (1.1%)	2 (1.5%)
Meibomian gland dysfunction	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Asthenopia	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Conjunctival deposit	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Corneal disorder	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Corneal erosion	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Diabetic retinopathy	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Eye pruritus	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Eyelid oedema	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Iris hyperpigmentation	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Photopsia	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Pingueculitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Trichiasis	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Trichomegaly	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Infections and infestations	15 (30.6%)	9 (21.4%)	13 (32.5%)	24 (26.4%)	37 (28.2%)
Nasopharyngitis	7 (14.3%)	2 (4.8%)	1 (2.5%)	9 (9.9%)	10 (7.6%)
Coronavirus infection	2 (4.1%)	2 (4.8%)	2 (5.0%)	4 (4.4%)	6 (4.6%)
Gastroenteritis	0 (0.0%)	2 (4.8%)	3 (7.5%)	2 (2.2%)	5 (3.8%)
COVID-19	2 (4.1%)	0 (0.0%)	2 (5.0%)	2 (2.2%)	4 (3.1%)
Gingivitis	0 (0.0%)	2 (4.8%)	1 (2.5%)	2 (2.2%)	3 (2.3%)
Periodontitis	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Pharyngitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
Bronchitis	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Cellulitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Conjunctivitis	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Dermatophytosis of nail	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Furuncle	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Herpes zoster	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Influenza	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Laryngopharyngitis	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)

Confidential

System organ class Preferred term	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)	Mono-therapy (Group 1 + Group 2) (N=91)	Overall (N=131)
Oral candidiasis	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Oral herpes	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Paronychia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Pneumonia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Wound infection bacterial	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Gastrointestinal disorders	10 (20.4%)	4 (9.5%)	1 (2.5%)	14 (15.4%)	15 (11.5%)
Abdominal discomfort	2 (4.1%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	4 (4.4%)	4 (3.1%)
Dental caries	3 (6.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	4 (4.4%)	4 (3.1%)
Large intestine polyp	1 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (2.5%)	2 (2.2%)	3 (2.3%)
Constipation	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Diarrhoea	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Anal fissure	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Anal pruritus	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Malocclusion	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Nausea	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Toothache	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (12.2%)	3 (7.1%)	5 (12.5%)	9 (9.9%)	14 (10.7%)
Eczema	2 (4.1%)	1 (2.4%)	3 (7.5%)	3 (3.3%)	6 (4.6%)
Hypertrichosis	3 (6.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	4 (4.4%)	4 (3.1%)
Acne	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Cold urticaria	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Dermal cyst	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Miliaria	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (14.3%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	9 (9.9%)	9 (6.9%)
Oropharyngeal pain	1 (2.0%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	3 (3.3%)	3 (2.3%)
Cough	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Rhinitis allergic	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Epistaxis	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Rhinorrhoea	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Investigations	4 (8.2%)	3 (7.1%)	1 (2.5%)	7 (7.7%)	8 (6.1%)
Glucose urine present	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (1.1%)	2 (1.5%)
Intraocular pressure increased	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Blood potassium increased	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Blood triglycerides increased	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Blood uric acid increased	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
White blood cell count increased	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (6.1%)	3 (7.1%)	1 (2.5%)	6 (6.6%)	7 (5.3%)
Arthralgia	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Back pain	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (1.1%)	2 (1.5%)
Lumbar spinal stenosis	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Periarthritis	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Spondylolisthesis	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)

Confidential

System organ class Preferred term	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)	Mono-therapy (Group 1 + Group 2) (N=91)	Overall (N=131)
General disorders and administration site conditions	3 (6.1%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	5 (5.5%)	5 (3.8%)
Pyrexia	1 (2.0%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	3 (3.3%)	3 (2.3%)
Injection site pain	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Malaise	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Thirst	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Immune system disorders	3 (6.1%)	1 (2.4%)	1 (2.5%)	4 (4.4%)	5 (3.8%)
Seasonal allergy	2 (4.1%)	1 (2.4%)	1 (2.5%)	3 (3.3%)	4 (3.1%)
Allergy to arthropod sting	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (4.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	3 (3.3%)	3 (2.3%)
Contusion	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Epicondylitis	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Hand fracture	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Thermal burn	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (2.5%)	2 (2.2%)	3 (2.3%)
Bladder cancer	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Cholesteatoma	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Colon cancer	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Nervous system disorders	2 (4.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	3 (3.3%)	3 (2.3%)
Headache	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Sciatica	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Cardiac disorders	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Angina unstable	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Supraventricular tachycardia	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Hepatobiliary disorders	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (2.5%)	1 (1.1%)	2 (1.5%)
Hepatic function abnormal	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (2.5%)	1 (1.1%)	2 (1.5%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (1.1%)	2 (1.5%)
Diabetes mellitus	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Hypokalaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Vascular disorders	1 (2.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	2 (1.5%)
Aneurysm	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Hypertension	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Vertigo	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Psychiatric disorders	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Bipolar disorder	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Renal and urinary disorders	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Urinary retention	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)

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.

AEs were coded using MedDRA Version 25.0.

Subjects are classified by actual treatment received.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6.9-8. 治療期に認められた副作用一覧（重症度別、安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term Severity	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)	Mono-therapy (Group 1 + Group 2) (N=91)	Overall (N=131)
Subjects with any ADR(s)	29 (59.2%)	25 (59.5%)	26 (65.0%)	54 (59.3%)	80 (61.1%)
Eye disorders	28 (57.1%)	25 (59.5%)	26 (65.0%)	53 (58.2%)	79 (60.3%)
Growth of eyelashes	11 (22.4%)	15 (35.7%)	17 (42.5%)	26 (28.6%)	43 (32.8%)
Mild	11 (22.4%)	15 (35.7%)	17 (42.5%)	26 (28.6%)	43 (32.8%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Conjunctival hyperaemia	15 (30.6%)	12 (28.6%)	12 (30.0%)	27 (29.7%)	39 (29.8%)
Mild	15 (30.6%)	12 (28.6%)	12 (30.0%)	27 (29.7%)	39 (29.8%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eyelid vellus hair changes	4 (8.2%)	9 (21.4%)	6 (15.0%)	13 (14.3%)	19 (14.5%)
Mild	4 (8.2%)	9 (21.4%)	6 (15.0%)	13 (14.3%)	19 (14.5%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eyelash changes	9 (18.4%)	6 (14.3%)	3 (7.5%)	15 (16.5%)	18 (13.7%)
Mild	9 (18.4%)	6 (14.3%)	3 (7.5%)	15 (16.5%)	18 (13.7%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eyelash thickening	6 (12.2%)	5 (11.9%)	2 (5.0%)	11 (12.1%)	13 (9.9%)
Mild	6 (12.2%)	5 (11.9%)	2 (5.0%)	11 (12.1%)	13 (9.9%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blepharal pigmentation	4 (8.2%)	4 (9.5%)	3 (7.5%)	8 (8.8%)	11 (8.4%)
Mild	4 (8.2%)	4 (9.5%)	3 (7.5%)	8 (8.8%)	11 (8.4%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eyelash hyperpigmentation	1 (2.0%)	3 (7.1%)	2 (5.0%)	4 (4.4%)	6 (4.6%)
Mild	1 (2.0%)	3 (7.1%)	2 (5.0%)	4 (4.4%)	6 (4.6%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye irritation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.5%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
Mild	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.5%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Punctate keratitis	1 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (2.5%)	2 (2.2%)	3 (2.3%)
Mild	1 (2.0%)	1 (2.4%)	1 (2.5%)	2 (2.2%)	3 (2.3%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Conjunctival irritation	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (1.1%)	2 (1.5%)
Mild	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (1.1%)	2 (1.5%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

System organ class Preferred term Severity	0.002% STN1012600 (Group 1) (N=49)	0.002% STN1012600 (Group 2) (N=42)	0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3) (N=40)	Mono-therapy (Group 1 + Group 2) (N=91)	Overall (N=131)
Erythema of eyelid	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
Mild	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Keratitis	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (1.1%)	2 (1.5%)
Mild	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Moderate	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Corneal disorder	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Mild	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eyelid oedema	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Mild	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Iris hyperpigmentation	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Mild	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Photopsia	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Mild	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trichiasis	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Mild	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trichomegaly	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Mild	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (6.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	4 (4.4%)	4 (3.1%)
Hypertrichosis	3 (6.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	4 (4.4%)	4 (3.1%)
Mild	3 (6.1%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	4 (4.4%)	4 (3.1%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
White blood cell count increased	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Mild	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Headache	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Mild	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)
Moderate	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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.

Subjects are classified by actual treatment received.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.3.2

(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。

死亡以外の重篤な有害事象としては、グループ 1 に「不安定狭心症」（被験者識別コード: 12606-3920041-02）、「真珠腫〔CRF 記載：真珠腫性中耳炎（右）〕」（被験者識別コード: 12606-3920073-07）、「大腸ポリープ」（被験者識別コード: 12606-3920085-06）による入院が各 1 例、グループ 2 に「結腸癌（CRF 記載：盲腸癌）」（被験者識別コード: 12606-3920137-03）、「大腸ポリープ」（被験者識別コード: 12606-3920143-06）による入院が各 1 例、グループ 3 に「肺炎（CRF 記載：急性肺炎）」（被験者識別コード: 12606-3920014-06）、「蜂巣炎〔CRF 記載：蜂窩織炎（左膝）〕」（被験者識別コード: 12606-3920085-05）、「大腸ポリープ」（被験者識別コード: 12606-3920134-10）による入院が各 1 例に認められた。

その他の重篤有害事象一覧を表 2.7.6.9-9 に示した。

Confidential

表 2.7.6.9-9. その他の重篤有害事象一覧（安全性解析対象集団）

Actual Treatment	Subject	Eye(s) affected	Adverse event reported (SOC/Preferred Term)	Onset date (Day)/ Stop date (Day)	TEAE?/Serious?/Severity/ Lead to study discontinuation?/ Causality to STN1012600/ Timolol (attribute)	Action taken to STN1012600/ Timolol	Outcome
0.002% STN1012600 (Group 1)	12606-392004 1-02	Non-ocular	ANGINA UNSTABLE (Cardiac disorders/Angina unstable)	20[redacted] (188)/	Y/Y/Moderate/N/ Not Related/Not Applicable (Other (NO CASUAL RELATIONSHIP TO THE INVESTIGATIONAL DRUG BECAUSE CONCURRENT DISIASES(HYPERTENSION, DYSLIPIDAEMIA, DIABETES MELLITUS) ARE THOUGHT TO BE THE CAUSE.))	Dose Not Changed/ Not Applicable	Recovering/ Resolving
	12606-392007 3-07	Non-ocular	CHRONIC OTITIS MEDIA WITH CHOLESTEATOMA (RIGHT) (Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/Cholesteatoma)	20[redacted] (153)/ 20[redacted] (365)	Y/Y/Moderate/N/ Not Related/Not Applicable (Other (ACCIDENTAL EVENT))	Dose Not Changed/ Not Applicable	Recovered/ Resolved
	12606-392008 5-06	Non-ocular	LARGE INTESTINE POLYP (Gastrointestinal disorders/Large intestine polyp)	20[redacted] (18)/ 20[redacted] (53)	Y/Y/Mild/N/ Not Related/Not Applicable (Other (INCIDENTAL OCCURENCE))	Dose Not Changed/ Not Applicable	Recovered/ Resolved
0.002% STN1012600 (Group 2)	12606-392013 7-03	Non-ocular	CAECAL CANCER (Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/Colon cancer)	20[redacted] (75)/	Y/Y/Moderate/N/ Not Related/Not Applicable (Other (ACCIDENTAL SYMPTOM))	Dose Not Changed/ Not Applicable	Recovering/ Resolving
	12606-392014 3-06	Non-ocular	LARGE INTESTINE POLYP (Gastrointestinal disorders/Large intestine polyp)	20[redacted] (178)/ 20[redacted] (179)	Y/Y/Mild/N/ Not Related/Not Applicable (Other (THIS EVENT WAS JUDGED TO BE A COINCIDENCE.))	Dose Not Changed/ Not Applicable	Recovered/ Resolved
0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3)	12606-392001 4-06	Non-ocular	ACUTE PNEUMONIA (Infections and infestations/Pneumonia)	20[redacted] (38)/ 20[redacted] (121)	Y/Y/Severe/Y/ Not Related/Not Related (Other (CONSIDERED TO BE AN ACCIDENTIAL EVENT BASED ON THE MECHANISM OF ACTION OF THE STUDY DRUG.))	Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved

Confidential

Actual Treatment	Subject	Eye(s) affected	Adverse event reported (SOC/Preferred Term)	Onset date (Day)/ Stop date (Day)	TEAE?/Serious?/Severity/ Lead to study discontinuation?/ Causality to STN1012600/ Timolol (attribute)	Action taken to STN101260 0/ Timolol	Outcome
	12606-392008 5-05	Non-ocular	CELLULITIS(LEFT KNEE) (Infections and infestations/Cellulitis)	20[redacted] (326)/ 20[redacted] (337)	Y/Y/Moderate/N/ Not Related/Not Related (Other (INCIDENTAL EVENTS DUE TO INFECTION))	Dose Not Changed/ Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
	12606-392013 4-10	Non-ocular	LARGE INTESTINE POLYP (Gastrointestinal disorders/Large intestine polyp)	20[redacted] (9)/ 20[redacted] (10)	Y/Y/Moderate/N/ Not Related/Not Related (Other (SINCE THE EYE DROPS ARE UNLIKELY TO HAVE AFFECTED THE OCCURRENCE OF THIS EVENT, IT IS AN INCIDENTAL EVENT AND A CAUSAL RELATIONSHIP WITH THE STUDY DRUG AND TIMOLOL CAN BE RULED OUT.))	Dose Not Changed/ Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

MedDRA Version 25.0.

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7.4

(3) 他の重要な有害事象

有害事象による投与中止例は 全体で 6.1%（8/131 例）〔グループ別では、グループ 1：6.1%（3/49 例）、グループ 2：7.1%（3/42 例）、グループ 3：5.0%（2/40 例）〕報告された（表 2.7.6.9-6）。このうち、副作用による投与中止例は、グループ 1 で 1 例（12606-3920143-01「角膜炎」）、グループ 2 で 2 例（12606-3920134-08「光視症」及び「眼瞼色素沈着」、12606-3920089-01「睫毛の成長」）であった。「角膜炎」は加療を行い、「光視症」、「眼瞼色素沈着」及び「睫毛の成長」は無治療で、いずれも治験中止後に回復した。

有害事象による投与中止例の一覧及び投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.9-10 及び表 2.7.6.9-11 に示した。

表 2.7.6.9-10. 有害事象による投与中止例の一覧（安全性解析対象集団）

Planned Treatment	Subject	Age(years)/Sex/Race	Exit Date (Day)
0.002% STN1012600 (Group 1)	12606-3920075-07	79/M/Japanese	20[redacted] (49)
	12606-3920078-09	67/M/Japanese	20[redacted] (202)
	12606-3920143-01	51/M/Japanese	20[redacted] (15)
0.002% STN1012600 (Group 2)	12606-3920057-07	64/[redacted]/Japanese	20[redacted] (64)
	12606-3920089-01	72/M/Japanese	20[redacted] (160)
	12606-3920134-08	80/F/Japanese	20[redacted] (59)
0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3)	12606-3920014-06	84/F/Japanese	20[redacted] (29)
	12606-3920134-10	75/M/Japanese	20[redacted] (183)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Listing 16.2.1

表 2.7.6.9-11. 投与中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）

Actual Treatment	Subject	Eye(s) affected	Adverse event reported (SOC/Preferred Term)	Onset date (Day)/Stop date (Day)	TEAE?/Serious?/Severity/ Lead to study discontinuation?/ Causality to STN1012600/ Timolol (attribute)	Action taken to STN1012600/ Timolol	Outcome
0.002% STN1012600 (Group 1)	12606-5-07	Non-ocular	STOMACH UPSET (Gastrointestinal disorders/Abdominal discomfort)	20[redacted]/	Y/N/Moderate/Y/ Not Related/Not Applicable (Other (FOR AN UNKNOWN REASON))	Drug Withdrawn / Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved
	12606-8-09	OD	INCREASED INTRAOCULAR PRESSURE (Investigations/Intraocular pressure increased)	20[redacted]-[redacted] (179)/	Y/N/Mild/Y/ Not Related/Not Applicable (Other (ACCIDENTAL EVENT))	Drug Withdrawn / Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved
	12606-3-01	OU	KERATOCONJUNCTIVITIS (Eye disorders/Keratitis)	20[redacted]-[redacted] (4)/ 20[redacted]-[redacted] (43)	Y/N/Moderate/Y/ Related/Not Applicable	Drug Withdrawn / Not Applicable	Recovered/Resolved
0.002% STN1012600 (Group 2)	12606-7-07	Non-ocular	EXACERBATION OF PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA (Cardiac disorders/Supraventricular tachycardia)	20[redacted]-[redacted] (38)/ 20[redacted]- [redacted] (57)	Y/N/Moderate/Y/ Not Related/Not Applicable (Other (PSYCHOGENIC))	Drug Withdrawn / Not Applicable	Recovered/Resolved
	12606-9-01	OU	GROWTH OF EYELASHES (Eye disorders/Growth of eyelashes)	20[redacted]-[redacted] (113)/ 20[redacted]- [redacted] (188)	Y/N/Mild/Y/ Related/Not Applicable	Drug Withdrawn / Not Applicable	Recovered/Resolved
0.002% STN1012600 (Group 2)	12606-4-08	OU	PHOTOPSIA (Eye disorders/Photopsia)	20[redacted]-[redacted] (31)/ 20[redacted]- [redacted] (160)	Y/N/Mild/Y/ Related/Not Applicable	Drug Withdrawn / Not Applicable	Recovered/Resolved
		OU	EYELID PIGMENTATION (Eye disorders/Blepharal pigmentation)	20[redacted]-[redacted] (33)/ 20[redacted]- [redacted] (160)	Y/N/Mild/Y/ Related/Not Applicable	Drug Withdrawn / Not Applicable	Recovered/Resolved

Confidential

Actual Treatment	Subject	Eye(s) affected	Adverse event reported (SOC/Preferred Term)	Onset date (Day)/ Stop date (Day)	TEAE?/Serious?/Severity/ Lead to study discontinuation?/ Causality to STN1012600/ Timolol (attribute)	Action taken to STN1012600/ Timolol	Outcome
0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3)	12606-4-06	Non-ocular	ACUTE PNEUMONIA (Infections and infestations/Pneumonia)	20[redacted]-[redacted] (38)/ 20[redacted]-[redacted] (121)	Y/Y/Severe/Y/ Not Related/Not Related (Other (CONSIDERED TO BE AN ACCIDENTIAL EVENT BASED ON THE MECHANISM OF ACTION OF THE STUDY DRUG.))	Drug Withdrawn / Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
0.002% STN1012600 + 0.5% Timolol (Group 3)	12606-4-10	Non-ocular	BLADDER CANCER (Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/Bladder cancer)	20[redacted]-[redacted] (166)/	Y/N/Moderate/Y/ Not Related/Not Related (Other (BLADDER CANCER WAS FOUND HAPPENDLY, WHILE THE PATIENT WENT THROUGH EXAMS DUE TO HIGH CA19-9.))	Drug Withdrawn / Drug Withdrawn	Not Recovered/Not Resolved

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.2-1 Listing 16.2.7.3

(4) 眼科的検査

1) 視力検査

いずれのグループにおいても、測定時点ごとのベースラインからの変化値は有効性評価眼及び対側眼ともに大きな変動は認めなかった。

2) 細隙灯顕微鏡検査

角膜フルオレセイン染色及び結膜充血を除き、いずれのグループにおいても、有効性評価眼及び対側眼ともに各所見のスコアに大きな変動は認めなかった。角膜フルオレセイン染色の各スコアの症例の割合は、ベースライン時は有効性評価眼で 0：96.9%、1：3.1%、2：0.0%、3：0.0%、対側眼で 0：96.2%、1：3.8%、2：0.0%、3：0.0%であったのに対して、投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) は有効性評価眼で 0：91.5～97.5%、1：2.5～8.5%、2：0.0～0.8%、3：0.0%、対側眼で 0：90.7～96.0%、1：4.0%～8.5%、2：0.0～0.8%、3：0.0%であった。結膜充血の各スコアの症例の割合は、ベースライン時は有効性評価眼で 0：95.4%、1：4.6%、2：0.0%、3：0.0%、対側眼で 0：94.7%、1：5.3%、2：0.0%、3：0.0%であったのに対して、投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) は有効性評価眼で 0：79.4～85.2%、1：14.2～20.6%、2：

0.0～0.8%、3：0.0%、対側眼で0：79.4～85.2%、1：14.8～20.6%、2：0.0～0.8%、3：0.0%であった。

また、治験期間中にスコアが2段階以上悪化した症例は、角膜フルオレセイン染色2例（グループ1：1例、症例識別コード：12606-3920051-03、グループ2：1例、症例識別コード：12606-3920134-15）、結膜充血1例（グループ1：1例、症例識別コード：12606-3920079-04）のみであった。

角膜フルオレセイン染色及び結膜充血スコア変動に関連した有害事象「点状角膜炎」及び「結膜充血」は、全体の5.3%（7/131例）及び30.5%（40/131例）に認められたが、程度はいずれも軽度であった。

3） 中心角膜厚

いずれのグループにおいても、ベースラインからの変化値は有効性評価眼及び対側眼ともに大きな変動は認めなかった。

4） 虹彩、睫毛、眼瞼の変化

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

虹彩色、睫毛、眼瞼の変化に関する有害事象が発現した症例の割合は、全体でそれぞれ0.8%（1/131例）、42.7%（56/131例）、19.8%（26/131例）であり、睫毛及び眼瞼の変化に関連した有害事象は高頻度に認められたが、虹彩色の変化に関する有害事象の発現は1例 (0.8%) のみと頻度は低かった。また、いずれの有害事象も程度は軽度であった。

(5) 血圧・脈拍数

いずれのグループにおいても、測定時点ごとのベースラインからの変化値に大きな変動は認めなかった。

(6) 臨床検査

いずれのグループ、検査値においても、大きな変動は認められなかった。

(7) 安全性の結論

有害事象は、全体の 86.3%（113/131 例）に認められ、グループ 1 で 87.8%（43/49 例）、グループ 2 で 76.2%（32/42 例）、グループ 3 で 95.0%（38/40 例）であった。このうち、治験使用薬との因果関係ありと判断された有害事象（以下、副作用）は全体で 61.1%（80/131 例）、グループ 1 で 59.2%（29/49 例）、グループ 2 で 59.5%（25/42 例）、グループ 3 で 65.0%（26/40 例）であった。副作用の程度は、中等度の 1 例〔「角膜炎 (Keratitis)」、グループ 1〕を除き、すべて軽度であった。0.002% STN1012600 点眼液単剤を使用したグループ 1 及びグループ 2 と、0.002% STN1012600 点眼液と 0.5%チモロール点眼液を併用したグループ 3 の有害事象及び副作用の発現率に、大きな差異は認めなかった。

重篤な有害事象は 6.1%（8/131 例）に認められた。グループ別では、グループ 1 で 3 例〔6.1%、3/49 例、「大腸ポリープ (Large intestine polyp) 」、「真珠腫 (Cholesteatoma) 」及び「不安定狭心症 (Angina unstable) 」が各 1 例〕、グループ 2 で 2 例〔4.8%、2/42 例、「大腸ポリープ (Large intestine polyp) 」及び「結腸癌 (Colon cancer) 」が各 1 例〕、グループ 3 で 3 例〔7.5%、3/40 例、「大腸ポリープ (Large intestine polyp) 」、「蜂巣炎 (Cellulitis) 」及び「肺炎 (Pneumonia) 」が各 1 例〕に認められたが、すべて治験使用薬との因果関係は否定された。治験の中止に至った有害事象は、全体の 6.1%（8/131 例）に認められ、グループ 1 で 6.1%（3/49 例）、グループ 2 で 7.1%（3/42 例）、グループ 3 で 5.0%（2/40 例）であった。

最も高頻度に認められた有害事象は「睫毛の成長 (Growth of eyelashes) 」であり、全体で 32.8%（43/131 例）、グループ 1 で 22.4%（11/49 例）、グループ 2 で 35.7%（15/42 例）、グループ 3 で 42.5%（17/40 例）に認められた。次いで「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) 」が全体で 30.5%（40/131 例）、グループ 1 で 30.6%（15/49 例）、グループ 2 で 28.6%（12/42 例）、グループ 3 で 32.5%（13/40 例）に認められた。副作用においても、最も高頻度に認められたのは「睫毛の成長 (Growth of eyelashes) 」であり、全体で 32.8%（43/131 例）、グループ 1 で 22.4%（11/49 例）、グループ 2 で 35.7%（15/42 例）、グループ 3 で 42.5%（17/40 例）に認められた。次いで「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia) 」が全体で 29.8%（39/131 例）、グループ 1 で 30.6%（15/49 例）、グループ 2 で 28.6%（12/42 例）、グループ 3 で 30.0%（12/40 例）に認められた。その他、高頻度に認められた副作用（全体で 2%以上）は、「眼瞼のうぶ毛変化 (Eyelid vellus hair changes) 」14.5%、「睫毛変化 (Eyelash changes) 」13.7%、「睫毛剛毛化 (Eyelash thickening) 」9.9%、「眼瞼色素沈着 (Blepharal pigmentation) 」8.4%、「睫毛色素過剰 (Eyelash hyperpigmentation) 」4.6%、「多毛症 (Hypertrichosis) 」3.1%、「眼刺激 (Eye irritation) 」2.3%、「点状角膜炎 (Punctate keratitis) 」2.3%であった。虹彩色、睫毛、眼瞼の変化の評価に関連した有害事象が発現した症例の割合は、全体でそれぞれ 0.8%（1/131 例）、42.7%（56/131 例）、19.8%（26/131 例）であり、睫毛及び眼瞼の変化に関連した有害事象は高頻度に認められたが、

虹彩色の変化に関する有害事象の発現は 1 例 (0.8%) のみと頻度は低かった。虹彩色、睫毛、眼瞼の変化に関する有害事象の程度は、いずれも軽度であった。「虹彩、睫毛、眼瞼の評価」について、治験使用薬投与後に睫毛及び眼瞼に関する評価項目で増加の変化が認められた症例は多かったが、虹彩色素沈着の増加が認められた症例は 1 例のみであった。細隙灯顕微鏡検査について、角膜フルオレセイン染色及び結膜充血を除き、いずれのグループにおいても、有効性評価眼及び対側眼ともに各所見のスコアに大きな変動は認めなかった。角膜フルオレセイン染色及び結膜充血スコア変動に関連した有害事象「点状角膜炎」及び「結膜充血」は、全体の 5.3%（7/131 例）及び 30.5%（40/131 例）に認められ、いずれの群でも高頻度に認められた。

視力検査、中心角膜厚及び血圧・脈拍数測定において、問題となるものは認められなかった。

以上より、0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）を 52 週点眼した時の安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.9.2.6　　結論

0.002% STN1012600 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）は、正常眼圧緑内障を含む開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において、単剤療法及び 0.5%チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回点眼）との併用療法のいずれにおいても、52 週間にわたり安定した眼圧下降作用を有することが示された。また、0.5%チモロール点眼液との併用療法においては、相加的に眼圧下降作用を示すことが確認された。

安全性については、治験使用薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象がないこと、結膜充血及び眼瞼、睫毛の変化に関連した副作用が高頻度に認められたが、程度はいずれも軽度であったことから、0.002% STN1012600 点眼液の 52 週までの安全性に大きな懸念はないと考えられた。