第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2 データ又は報告書							
3.2.S　原薬（ネタルスジルメシル酸塩、[redacted]）							
3.2.S.1　一般情報（ネタルスジルメシル酸塩、[redacted]）							
3.2.S.1.1	名称	—	—	—	—	—	—
3.2.S.1.2	構造	—	—	—	—	—	—
3.2.S.1.3	一般特性	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2　製造（ネタルスジルメシル酸塩、[redacted]）							
3.2.S.2.1	製造業者	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.3	原材料の管理	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	—	—	—	—	—	—
3.2.S.3　特性（ネタルスジルメシル酸塩、[redacted]）							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	—	—	—	—	—	—
3.2.S.3.2	不純物	—	—	—	—	—	—

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.S.4 原薬の管理（ネタルスジルメシル酸塩、[redacted]）							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3-1	VALIDATION OF THE METHOD FOR IDENTITY, ASSAY AND CHROMATOGRAPHIC PURITY OF NETARSUDIL MESYLATE [redacted]	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3-2	VALIDATION OF THE METHOD FOR [redacted] IN NETARSUDIL MESYLATE [redacted]	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3-3	VALIDATION OF THE METHOD FOR CHIRAL IMPURITY CONTENT OF NETARSUDIL MESYLATE [redacted]	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3-4	VALIDATION OF THE METHOD FOR [redacted]	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3-5	VALIDATION OF THE METHOD FOR [redacted] IN NETARSUDIL MESYLATE [redacted]	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3-6	VALIDATION OF THE METHOD FOR [redacted]	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3-7	VALIDATION OF THE METHOD FOR WATER CONTENT IN NETARSUDIL MESYLATE	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3-8	VALIDATION OF THE METHOD FOR BIOBURDEN RECOVERY IN NETARSUDIL MESYLATE	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.4	ロット分析	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	—	—	—

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.S.5　標準品又は標準物質（ネタルスジルメシル酸塩、[redacted]）							
3.2.S.5	標準品又は標準物質	—	—	—	—	—	—
3.2.S.6　容器及び施栓系（ネタルスジルメシル酸塩、[redacted]）							
3.2.S.6	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	—
3.2.S.7　安定性（ネタルスジルメシル酸塩、[redacted]）							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	—	—	—
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	—	—	—
3.2.S.7.3	安定性データ	—	—	—	—	—	—
3.2.P　製剤（STN1013900点眼液）		—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.1　製剤及び処方（STN1013900点眼液）							
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2　製剤開発の経緯（STN1013900点眼液）							
3.2.P.2.1	製剤成分	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3　製造（STN1013900点眼液）							
3.2.P.3.1	製造者	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5-1	[redacted] ロープレッサ点眼液0.02% 新規製造に伴うプロセスバリデーション報告書	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4　添加剤の管理（STN1013900点眼液）							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.P.5　製剤の管理（STN1013900点眼液）							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-1	Validation of the Method for the Identification, Assay and Impurities Determination of AR-13324 in AR-13324 Ophthalmic Solutions by HPLC	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 ([redacted])	評価資料
3.2.P.5.3-2	Validation of the Method for the Determination of the Enantiomeric Purity of AR-13324 in AR-13324 Ophthalmic Solutions by HPLC	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 ([redacted])	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6　標準品又は標準物質（STN1013900点眼液）							
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.7　容器及び施栓系（STN1013900点眼液）							
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8　安定性(STN1013900点眼液)							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	STN1013900点眼液の長期保存試験	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
3.2.P.8.3-2	STN1013900点眼液の加速試験	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
3.2.P.8.3-3	STN1013900点眼液の苛酷試験（光）	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
3.2.P.8.3-4	STN1013900点眼液の苛酷試験（温度）	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
3.2.P.8.3-5	STN1013900点眼液の開封後の安定性試験	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
3.2.A　その他（STN1013900点眼液）							
3.2.A.1	製造施設及び設備	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.3	添加剤	—	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.R　各極の要求資料							

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	ROCK1およびROCK2酵素アッセイ系におけるAR-13324及びAR-13503の阻害活性	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	国内	社内資料（■■■■■）	評価資料
4.2.1.1-2	ROCK1およびROCK2酵素アッセイ系におけるATPのKm値の検討	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	国内	社内資料（■■■■■）	評価資料
4.2.1.1-3	Non-Kinase Selectivity Profiling of the Rho-kinase Inhibitors AR-12432, AR-13165, AR-13084 and AR-13324	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■■）	参考資料
4.2.1.1-4	The effect of netarsudil mesylate on norepinephrine transporter	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■■）	評価資料
4.2.1.1-5	ウサギ房水流出に及ぼす0.02% STN1013900点眼液の影響	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	国内	社内資料（■■■■■）	評価資料
4.2.1.1-6	ウサギ房水産生に及ぼす0.02% STN1013900点眼液の影響	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	国内	社内資料（■■■■■）	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	Effect of AR-13324 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■■）	評価資料
4.2.1.3-2	Evaluation of Cardiovascular (Hemodynamic) Function in Conscious Telemetered Beagles Following Intravenous Administration of AR-13324 (GLP)	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■■）	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.2 薬物動態試験							

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of AR-13324, AR-13323, AR-13503, and AR-13534 in K_2EDTA Rat Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料
4.2.2.1-2	Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of AR-13324, AR-13323, AR-13503, and AR-13534 in K_2EDTA Rabbit Plasma Containing Bis(4-Nitrophenyl) Phosphate	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料
4.2.2.1-3	Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of AR-13324, AR-13323, AR-13503, and AR-13534 in K_2EDTA Dog Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料
4.2.2.1-4	Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of AR-13324 in K_2EDTA Monkey Plasma	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料
4.2.2.1-5	Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of AR-13324, AR-13323, AR-13503, and AR-13534 in K_2EDTA Monkey Plasma Containing Bis(4-Nitrophenyl) Phosphate	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料
4.2.2.1-6	LC-MS/MSを用いたウサギ角膜中及び房水中ネタルスジル並びにAR-13503定量法バリデーション	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Ocular Tissue Distribution Study of Total Radioactivity in Dutch-Belted Male Rabbits Following a Single Topical Ocular Administration of [^{14}C]AR-13324 (non-GLP)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	Tissue Distribution and Excretion Profile Study of Total Radioactivity in Dutch-Belted Male Rabbits Following Single and Repeated Dose Topical Ocular Administration of [^{14}C]Netarsudil	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.3-2	Excretion Mass Balance and Quantitative Whole-Body Autoradiography in Long-Evans Rats Following a Single Intravenous Dose of [^{14}C]AR-13324	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.2.3-3	*In Vitro* Binding of AR-13324 and AR-13503 to Human, Beagle, and Rat Plasm	—	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料
4.2.2.3-4	Binding of AR-13324 and AR-13503 to Melanin *In Vitro*	—	～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	白色ウサギにおけるSTN1013900点眼液点眼後の角膜中及び房水中ネタルスジル並びにAR-13503濃度の評価	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	国内	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.2.4-2	*In Vitro* Metabolism of AR-13324	—	～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■）	参考資料
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Acute Intravenous Toxicity Study in Rats with AR-13324 (non-GLP)	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■）	参考資料
4.2.3.1-2	A non-GLP Escalating Dose Acute Intravenous Toxicity Study in Dogs with AR-13324	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■）	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	A 7-Day Ocular Toxicity Study of AR-13324 Ophthalmic Solutions in Dutch Belt Rabbits with a 7-Day Recovery (GLP)	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.3.2-2	A 28-Day GLP Ocular Toxicity Study of AR-13324 Ophthalmic Solutions in Dutch Belt Rabbits with a 14-Day Recovery	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.3.2-3	A 3/6-Month Ocular Toxicity Study with AR-13324 Ophthalmic Solutions in Dutch Belted Rabbits (GLP)	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.3.2-4	A 3-Month Ocular Toxicity Study with PG324 Ophthalmic Solution in Dutch Belted Rabbits (GLP)	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■）	評価資料
4.2.3.2-5	A 7-Day Ocular Toxicity Study of AR-13324 in Cynomolgus Monkeys with a 7-Day Recovery Period	—	20■年■月～20■年■月	■■■■■	海外	社内資料（■■■■）	評価資料

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.3.2-6	A 7-Day Ocular Toxicity Study of AR-13324 in Cynomolgus Monkeys	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.2-7	A 1-Month Ocular Toxicity Study of AR-13324 in Cynomolgus Monkeys with a 2-Week Recovery Period	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.2-8	A 9-Month GLP Ocular Toxicity Study of AR-13324 Ophthalmic Solutions following Topical Ocular Administration in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Phase	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.2-9	A 7-Day GLP Intravenous Toxicity Study of AR-13324 in Rats with a 7-Day Recovery	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.2-10	A 28-Day GLP Intravenous Toxicity Study of AR-13324 in Rats with a 14-Day Recovery	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.2-11	7-Day GLP Intravenous Toxicity Study of AR-13324 in Beagle Dogs	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.2-12	28-Day GLP Intravenous Toxicity Study of AR-13324 in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	Bacterial Reverse Mutation Assay	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.3.1-2	*In Vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK$^{+/-}$ Mouse Lymphoma Assay)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
4.2.3.4.3 その他の試験							

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	A study for effects of AR-13324 on fertility and early embryonic development up to implantation by intravenous administration in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	A Dose-Range-Finding Study for Effects of AR-13324 Following Intravenous Administration via an Indwelling Jugular Vein Catheter on Embryo-Fetal Development in Rats (SEG II) (non-GLP)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料
4.2.3.5.2-2	Study for Effects of AR-13324 on Embryo-Fetal Development in Rats (SEG II) Following Intravenous Administration via a Vascular Access Port (VAP) (GLP)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.5.2-3	A Dose-Range-Finding Study for Effects of AR-13324 Following Intravenous Administration via a Vascular Access Port on Embryo-Fetal Development in Rabbits (SEG II) (non-GLP)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料
4.2.3.5.2-4	A Second Dose-Range-Finding Study for Effects of AR-13324 Fallowing Intravenous Administration via a Vascular Access Port on Embryo-Fetal Development in Rabbits (SEG II) (non-GLP)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	参考資料
4.2.3.5.2-5	Study for Effects of AR-13324 on Embryo-Fetal Development in Rabbits (SEG II) Following Intravenous Administration via a Vascular Access Port (VAP) (GLP)	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	A study for effects of AR-13324 on pre- and postnatal development, including maternal function by intravenous administration in rats	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.4 依存性試験							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	NEUTRAL RED UPTAKE PHOTOTOXICITY ASSAY IN BALB/c 3T3 MOUSE FIBROBLASTS	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.7.7-2	3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.3.7.7-3	STN1013900 不純物のためのコンピューターを用いた潜在的な変異原性及びがん原性に関するハザード評価	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	参考資料
4.3 参考文献							
4.3-1	Effects of Rho-Associated Protein Kinase Inhibitor Y-27632 on Intraocular Pressure and Outflow Facility	Honjo M，他	—	—	—	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42(1):137-44.	—
4.3-2	Effects of K-115 (Ripasudil), a novel ROCK inhibitor, on trabecular meshwork and Schlemm's canal endothelial cells	Kaneko Y，他	—	—	—	Sci Rep. 2016;6:19640.	—
4.3-3	Effect of a fixed combination of ripasudil and brimonidine on aqueous humor dynamics in mice	Yamagishi-Kimura R，他	—	—	—	Sci Rep. 2024;14:7861.	—
4.3-4	Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and Norepinephrine Transporter Inhibitor, on Aqueous Humor Dynamics in Normotensive Monkey Eyes	Wang RF，他	—	—	—	J Glaucoma. 2015;24(1):51-4.	—
4.3-5	Effect of AR-13324 on Episcleral Venous Pressure in Dutch Belted Rabbits	Kiel JW，他	—	—	—	J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31(3):146-51.	—
4.3-6	Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans	Davies B，他	—	—	—	Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.	—
4.3-7	ESTERASE DISTRIBUTION IN THE RABBIT CORNEA AND ITS IMPLICATIONS IN OCULAR DRUG BIOAVAILABILITY	Lee VHL，他	—	—	—	Biopharm Drug Dispos. 1982;3:291-300.	—
4.3-8	HUMAN XENOBIOTIC METABOLIZING ESTERASES IN LIVER AND BLOOD	McCracken NW，他	—	—	—	Biochem Pharmacol. 1993;46(7):1125-9.	—

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.3-9	One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension	Tanihara H, 他	—	—	—	Acta Ophthalmol. 2016;94(1):e26-e34.	—
4.3-10	Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension	Uehata M, 他	—	—	—	Nature. 1997;389(6654):990-4.	—
4.3-11	Discovery and Preclinical Development of Netarsudil, a Novel Ocular Hypotensive Agent for the Treatment of Glaucoma	Lin CW, 他	—	—	—	J Ocul Pharmacol Ther. 2018;34(1,2):40–51.	—
4.3-12	Effects of K-115, a Rho-Kinase Inhibitor, on Aqueous Humor Dynamics in Rabbits	Isobe T, 他	—	—	—	Curr Eye Res. 2014;39(8):813-22.	—
4.3-13	Rhomantic interludes raise blood pressure	Somlyo AP	—	—	—	Nature. 1997;389(6654):908-9, 911.	—
4.3-14	Cardiovascular effects of Y-27632, a selective Rho-associated kinase inhibitor, assessed in the halothane-anesthetized canine model	Takahara A, 他	—	—	—	Eur J Pharmacol. 2003;460(1):51-7.	—
4.3-15	Molar Absorptivity Determination of AR-13324	[redacted]	—	—	—	社内資料	—
4.3-16	毒性質問箱 光毒性（Q&Aと用語解説）	西山義広, 他	—	—	—	谷本学校 毒性質問箱; 2015;17:126-34	—

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ（有、無）
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
5.3.1.3 *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	VALIDATION OF AN LC-MS/MS BIOANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF AR-13324 AND ITS METABOLITE AR-13503 IN HUMAN K_2EDTA PLASMA	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	An Open-Label, Repeat-Dose, Parallel-Group Study Assessing the Ocular and Systemic Safety, and Systemic Absorption of Two Concentrations of Netarsudil Ophthalmic Solution in Japanese-American Healthy Volunteers	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（AR-13324-CS103）	評価資料	無
5.3.3.1-2	SAMPLE ANALYSIS OF AR-13324 AND AR-13503 IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM AERIE PHARMACEUTICALS, INC. CLINICAL STUDY AR-13324-CS103	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（[redacted]）	評価資料	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書								

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ（有、無）
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	A prospective, double-masked, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study assessing the safety of two concentrations of netarsudil ophthalmic solution in healthy Japanese/Japanese-American volunteers in the United States	—	2017年11月～2017年12月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料（AR-13324-CS104）	評価資料	無
5.3.5.1-2	A prospective, double-masked, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study assessing the safety, ocular hypotensive efficacy and optimum dose concentration to be used clinically of netarsudil ophthalmic solution in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension in Japan	—	2019年3月～2019年9月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	国内	社内資料（AR-13324-CS208）	評価資料	有
5.3.5.1-3	A single-masked, randomized, multi-center, parallel-group, 4-week study evaluating the efficacy and safety of once daily netarsudil ophthalmic solution 0.02% compared to twice daily ripasudil hydrochloride hydrate ophthalmic solution 0.4% in Japanese subjects with primary open angle glaucoma (POAG) or ocular hypertension (OHT)	—	2020年11月～2021年7月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	国内	社内資料（AR-13324-CS305）	評価資料	有
5.3.5.1-4	0.02% STN1013900点眼液の0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした、0.005%ラタノプロスト点眼液併用におけるプラセボ対照無作為化二重遮蔽比較試験 －第Ⅲ相、検証的試験－	—	2021年5月～2022年5月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（101390001LT）	評価資料	有
5.3.5.1-5	A double-masked, randomized, paired-comparison, controlled study of the aqueous humor dynamics of AR-13324 Ophthalmic Solution 0.02% in healthy volunteers	—	2015年5月～2016年1月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料（AR-13324-CS102）	参考資料	無
5.3.5.1-6	A Double-Masked, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Nocturnal and Diurnal IOP-Lowering Effect of Netarsudil Ophthalmic Solution 0.02% in Habitual Positions Over a 24-Hour Period	—	2016年9月～2016年9月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料（AR-13324 CS204）	参考資料	無
5.3.5.1-7	A prospective, double-masked, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy and optimum concentration to be used clinically of netarsudil ophthalmic solution in Japanese/Japanese-American subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension in the United States	—	2017年11月～2018年10月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料（AR-13324-CS205）	参考資料	無

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ（有、無）
5.3.5.1-8	AR-13324-CS206: A Double-Masked, Randomized, Placebo-Controlled Study of Trabecular Outflow Facility Following Treatment with Netarsudil Ophthalmic Solution 0.02% (AR-13324) in Subjects with Elevated Intraocular Pressure	—	2017年9月～2018年4月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料（AR-13324-CS206）	参考資料	無
5.3.5.1-9	A double-masked, randomized, multi-center, active-controlled, parallel, 3-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of AR-13324 Ophthalmic Solution, 0.02% compared to timolol maleate ophthalmic solution, 0.5% in patients with elevated intraocular pressure	—	2014年6月～2015年3月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料（AR-13324-CS301）	参考資料	無
5.3.5.1-10	A double-masked, randomized, multi-center, active-controlled, parallel, 12-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of AR-13324 Ophthalmic Solution, 0.02% q.d. and b.i.d. compared to Timolol Maleate Ophthalmic Solution, 0.5% b.i.d. in patients with elevated intraocular pressure	—	2014年6月～2016年3月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料（AR-13324-CS302）	参考資料	無
5.3.5.1-11	A double-masked, randomized, multi-center, active-controlled, parallel, 12-month study assessing the safety of AR-13324 Ophthalmic Solution, 0.02% QD and BID compared to Timolol Maleate Ophthalmic Solution, 0.5% BID in patients with elevated intraocular pressure. Rho Kinase Elevated Intraocular Pressure Treatment Trial (ROCKET-3)	—	2014年8月～2016年12月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料（AR-13324-CS303）	参考資料	無
5.3.5.1-12	A double-masked, randomized, multi-center, active-controlled, parallel group, 6-month study with a 3-month interim analysis assessing the ocular hypotensive efficacy and safety of AR-13324 Ophthalmic Solution 0.02% QD compared to Timolol Maleate Ophthalmic Solution, 0.5% BID in patients with elevated intraocular pressure. Rho Kinase Elevated Intraocular Pressure Treatment Trial (ROCKET 4)	—	2015年8月～2016年12月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料（AR-13324-CS304）	参考資料	無
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	0.02%STN1013900点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした単剤、0.005%ラタノプロスト点眼液併用及び0.5%チモロール点眼液併用における オープンラベル長期投与試験－第Ⅲ相－	—	2021年5月～2024年11月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（101390002LT）	評価資料	有
5.3.5.2-2	A prospective, targeted, non-interventional (observational) study of subjects who developed corneal deposits in clinical trials AR-13324-CS301 and AR-13324-CS302	—	2016年4月～2017年4月	Aerie Pharmaceuticals, Inc.	海外	社内資料（AR-13324-OBS01）	参考資料	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	CTD用有効性追加解析結果	—	—	—	—	—	評価資料	無

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ（有、無）
5.3.5.3-2	CTD用安全性追加解析結果	—	—	—	—	—	評価資料	無
5.3.5.4 その他の試験報告書								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	—	2017年12月～2023年6月	参天製薬株式会社	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	参天製薬株式会社	—	—	—	社内資料	評価資料	無
5.3.7-2	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	参天製薬株式会社	—	—	—	社内資料	評価資料	無
5.3.7-3	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	参天製薬株式会社	—	—	—	社内資料	評価資料	無
5.4 参考文献								
5.4-1	Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis.	Tham YC, 他	—	—	—	Ophthalmology. 2014;121:2081-90.	—	—
5.4-2	Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals.	Morizane Y, 他	—	—	—	Jpn J Ophthalmol. 2019;63:26-33.	—	—
5.4-3	The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi study.	Iwase A, 他	—	—	—	Ophthalmology. 2004;111:1641-8.	—	—
5.4-4	The Tajimi study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population.	Yamamoto T, 他	—	—	—	Ophthalmology. 2005;112:1661-9.	—	—
5.4-5	The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration.	The AGIS Investigators.	—	—	—	Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.	—	—
5.4-6	The Ocular hypertension treatment study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma.	Kass MA, 他	—	—	—	Arch Ophthalmol. 2002;120(6):701-13.	—	—
5.4-7	Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial.	Leske MC, 他	—	—	—	Arch Ophthalmol. 2003;121(1):48-56.	—	—

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ（有、無）
5.4-8	緑内障診療ガイドライン（第5版）	日本緑内障学会	—	—	—	日本眼科学会雑誌. 2022;126:85-177.	—	—
5.4-9	Latanoprost in the treatment of glaucoma.	Alm A.	—	—	—	Clinical Ophthalmology. 2014;8:1967-85.	—	—
5.4-10	A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy.	Tsai JC.	—	—	—	Ophthalmology. 2009 Nov;116(11 Suppl):S30-6.	—	—
5.4-11	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, 他	—	—	—	Pharm. Res. 1993;10(7):1093-5.	—	—
5.4-12	Esterase distribution in the rabbit cornea and its implications in ocular drug bioavailability.	Lee VHL, 他	—	—	—	Biopharm Drug Dispos. 1982;3:291-300.	—	—
5.4-13	Human xenobiotic metabolizing esterases in liver and blood.	McCracken NW, 他	—	—	—	Biochem Pharmacol. 1993;46(7):1125-9.	—	—
5.4-14	Psychometric properties of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Japanese version.	Suzukamo Y, 他	—	—	—	Health and Quality of Life Outcomes. 2005;3:65.	—	—
5.4-15	Improved contrast sensitivity and visual acuity after wavefront-guided laser in situ keratomileusis: in-depth statistical analysis.	Tuan KM, 他	—	—	—	J Cataract Refract Surg. 2006;32(2):215-20.	—	—

Confidential