目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 本剤の薬理学的分類 4
2.5.1.2 緑内障及び高眼圧症の臨床的/病態的側面 4
2.5.1.3 開発の意義 4
2.5.1.4 開発計画 5
2.5.1.5 規制当局による助言 8
2.5.1.6 関連するガイダンス 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1 ヒト生体材料を用いた in vitro 試験 11
2.5.3.2 臨床薬理試験 12
2.5.3.3 臨床薬理のまとめ 12
2.5.4 有効性の概括評価 13
2.5.4.1 有効性を評価した試験 13
2.5.4.2 個々の試験結果の要約 18
2.5.4.3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.5.4.4 用法・用量の検討 26
2.5.4.5 効果の持続、耐薬性 28
2.5.4.6 有効性のまとめ 30
2.5.5 安全性の概括評価 31
2.5.5.1 安全性を評価した試験 31
2.5.5.2 安全性の評価方法 33
2.5.5.3 有害事象 33
2.5.5.4 臨床検査値の評価 43
2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 43
2.5.5.6 眼科検査結果の評価 44
2.5.5.7 安全性のまとめ 45
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 46
2.5.6.1 ベネフィット 46
2.5.6.2 リスク 49
2.5.6.3 結論 50
2.5.7 参考文献 51

Confidential

表 2.5-1. 臨床概括評価で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
ANCOVA	Analysis of Covariance（共分散分析）
AR-13503	ネタルスジルの活性代謝物
BCVA	Best Corrected Visual Acuity（最高矯正視力）
BID	Twice Daily（1 日 2 回）
CAI	Carbonic Anhydrase Inhibitor（炭酸脱水酵素阻害薬）
C/D 比	Cup to Disc Ratio（陥凹乳頭径比）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CS	Contrast Sensitivity（コントラスト感度）
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P450）
DUES	Deepening of the upper eyelid sulcus（上眼瞼溝深化）
EP2	Prostaglandin EP2（プロスタグランジン EP2）
EVP	Episcleral Venous Pressure（上強膜静脈圧）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
FP	Prostaglandin $F_{2\alpha}$ receptor（プロスタグランジン $F_{2\alpha}$）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IOP	Intraocular Pressure（眼圧）
ITT	Intent-to-treat（治療意図の原理による解析対象集団）
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution（最小分離閾の視角の対数値）
LS	Least Squares（最小二乗、又は調整済み）
MCMC	Markov Chain Monte Carlo（マルコフ連鎖モンテカルロ）
mmHg	Millimeters of Mercury（水銀柱ミリメートル）
OAG	Open-angle glaucoma（開放隅角緑内障）
OBS	Observational Study（観察研究）
OHT	Ocular Hypertension（高眼圧症）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
POAG	Primary open-angle glaucoma（原発開放隅角緑内障）
PPS	Per protocol set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
PT	Preferred Term（基本語）
QD	Once Daily（1 日 1 回）
ROCK	Rho-associated protein kinase（Rho 関連キナーゼ）
S9	Submitochondrial fraction（サブミトコンドリア画分）

略語又は用語	略さない表現又は定義
SD	Standard deviation（標準偏差）
SE	Standard error（標準誤差）
STN1013900 点眼液	有効成分としてネタルスジルメシル酸塩を含有する点眼液
VFQ-25	Visual Function Questionnaire 25（米国国立眼研究所の視覚機能質問票）

Confidential

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 本剤の薬理学的分類

ネタルスジルメシル酸塩を有効成分として含有するSTN1013900点眼液は、Rhoキナーゼ及びノルエピネフリントランスポーターを阻害する新規の眼圧下降剤である。STN1013900点眼液は、1回1滴、1日1回の点眼により眼圧を有意に下降させることが明らかになっており、STN1013900点眼液による眼圧下降作用には、眼の主要房水排出経路である線維柱帯からの房水流出促進、房水産生の抑制及び上強膜静脈圧の下降等の複数の機序があると考えられている。

2.5.1.2 緑内障及び高眼圧症の臨床的/病態的側面

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である。緑内障は、世界の失明原因の第2位を占めており、2013年の推定患者数は6,430万人で、2040年には1億1180万人に増加すると予想されている[1]。日本でも緑内障は失明原因の第1位であり[2]、40歳以上の日本人における緑内障の有病率は5.0%〔原発開放隅角緑内障（POAG）3.9%、原発閉塞隅角緑内障0.6%、続発緑内障0.5%〕、高眼圧症（OHT）は0.8%であった[3][4]。

Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) [5]、Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) [6]及びEarly Manifest Glaucoma Trial (EMGT) [7]等の複数の大規模臨床試験の結果に基づき、視野障害の進行を抑制するためのエビデンスに基づく唯一確実な治療法は眼圧下降であり、眼圧下降点眼薬による治療がその主体となっている。また、緑内障診療ガイドライン（第5版）において眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の切替えあるいは作用機序の異なる薬剤の追加併用が推奨されている[8]。

2.5.1.3 開発の意義

現在、プロスタノイドFP受容体作動薬（FP作動薬）、プロスタノイドEP2受容体選択性作動薬（EP2作動薬）、交感神経β受容体遮断薬（β遮断薬）、Rhoキナーゼ阻害薬（ROCK阻害薬）、交感神経α2受容体作動薬（α2作動薬）、炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI) 及び副交感神経作動薬等の眼圧下降点眼薬が存在する。これら薬剤の房水動態への薬理作用はそれぞれ異なっており、房水流出路に作用するもの（FP作動薬、EP2作動薬、ROCK阻害薬、α2作動薬及び副交感神経作動薬）や房水産生抑制作用を有するもの（β遮断薬、α2作動薬及びCAI）がある。一般的に、POAGやOHTには、FP作動薬が第一選択薬として推奨される。その主な理由は、優れた眼圧下降作用を有し、1日1回投与で使用しやすいこと等である。続いてEP2作動薬及びβ遮断薬も第一選択になり得る[8][9]。

薬剤の効果がない場合、効果が不十分な場合、あるいは薬剤耐性が生じた場合には、まず薬剤の変更を考慮し単剤（単薬）治療を目指すことが推奨されている。また、単剤（単薬）での効果が不十分であるときには多剤併用療法（配合点眼薬を含む）を行うことが推奨されている。一方で、現在第一選択薬以外には単剤（単薬）で1日1回点眼の製品は存在しないことから、第一選択薬からの変更を行う場合は1日の点眼回数が増加する。また、多剤併用療法（配合点眼薬を含む）においては、プロスタノイド受容体関連薬とβ遮断薬の配合点眼剤以外は、1日1回点眼の製品は存在しないことから、1日の点眼回数が増加する。点眼回数が増加すると、アドヒアランスが低下することが知られており[10]、このことは緑内障の薬物治療における課題の一つとなっている。また、眼圧下降薬にはそれぞれ特徴的な副作用が知られており、治療上の課題となっている。例えばFP作動薬は、睫毛の伸長、眼瞼及び虹彩の色素沈着並びに上眼瞼溝深化 (DUES) 等の審美上の副作用を有することから使用が忌避されることがある。β遮断薬は、心血管系及び呼吸器系の合併症を有する患者には禁忌であり、これらを合併することが多い高齢の緑内障患者には使用できないことが多い。また、多剤併用療法においてFP作動薬と併用した場合の、既存薬の追加効果が限定的であることも課題とされている。

これらの課題を解決するため、1日1回点眼で、単剤（単薬）で強力な眼圧下降作用を有し、かつ既存の第一選択薬等と併用可能な新規の眼圧下降点眼薬の開発が現在も必要とされている。参天製薬株式会社（以下、参天製薬）は、このような医療上の未充足ニーズを満たすため、STN1013900点眼液の開発を開始した。

2.5.1.4 開発計画

本剤の申請に用いた臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示した。

0.02% STN1013900点眼液は、非臨床及び外国で実施した臨床試験（AR-13324-CS301、AR-13324-CS302、AR-13324-CS303及びAR-13324-CS304）の結果から、1回1滴、1日1回の点眼により眼圧を有意に下降させることが明らかになっている。また、アメリカで実施した臨床試験 (AR-13324-CS206) の結果から、房水流出の増加及び上強膜静脈圧 (EVP) の低下により眼圧が下降することが示されている。アメリカにおいて、Rhopressa®の製品名で2017年に承認され、ヨーロッパにおいてRhokiinsa®の製品名で2019年に承認され、販売されている。そのため、日本における開発を1回1滴、1日1回点眼で進めた。

日本における開発については、アメリカにて日系アメリカ人/日本人の健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験2試験（AR-13324-CS103及びAR-13324-CS104）を実施し、0.02% STN1013900点眼液の忍容性及び安全性を評価した。また、AR-13324-CS103試験では薬物動態も評価した。

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) では、日本人の開放隅角緑内障 (OAG) 又は高眼圧症 (OHT) 患者を対象として、STN1013900点眼液（0.01%、0.02%及び0.04%）を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して4週間評価する第Ⅱ相試験を国内で実施し、0.02%を日本人集団におけるSTN1013900点眼液の臨床至適濃度であると決定した。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) では、日本人の原発開放隅角緑内障 (POAG) 又は高眼圧症 (OHT) 患者を対象に、臨床至適濃度として決定した 0.02% STN1013900 点眼液の投与（1 回 1 滴、1 日 1 回）による有効性及び安全性を、緑内障/高眼圧症の治療における既存の第二選択薬である 0.4%リパスジル塩酸塩水和物点眼液（以下、0.4%リパスジル点眼液）（1 回 1 滴、1 日 2 回）を対照として、4 週間にわたり比較評価した。

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、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患者を対象として、0.005%ラタノプロスト点眼液併用下における、0.02% STN1013900 点眼液のプラセボ点眼液に対する優越性及び安全性について比較検討した。

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象として、0.02%STN1013900 点眼液の 52 週間にわたる安全性及び眼圧下降作用を検討した。

表 2.5.1.4-1. 臨床データパッケージ

種類	治験実施計画書番号	実施地域	試験デザイン	治験使用薬（投与方法、投与経路）	被験者数	対象	投与期間
評価試験	第 I 相試験 AR-13324-CS103	アメリカ	非遮蔽、反復投与、単施設、並行群間比較試験	0.02% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午前）、両眼点眼 0.04% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午前）、両眼点眼	24 例	健康成人（日系アメリカ人）	8 日間
	第 I 相試験 AR-13324-CS104	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験	0.02% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午前）、両眼点眼 0.04% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午前）、両眼点眼 プラセボ点眼液 1 回 1 滴、QD（午前）、両眼点眼	25 例	健康成人（アメリカ国内の日本人／日系アメリカ人）	第 1 期：1 日間 第 2 期：7 日間
	第Ⅱ相試験 AR-13324-CS208	日本	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験	0.01% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼 0.02% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼 0.04% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼 プラセボ点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼	215 例	OAG 又は OHT	4 週間
	第Ⅲ相試験 AR-13324-CS305	日本	単遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験	0.02% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼 ※午前中：プラセボ点眼液を両眼点眼 0.4%リパスジル点眼液 1 回 1 滴、BID（午前及び午後）、両眼点眼	245 例	POAG 又は OHT	4 週間

種類	治験実施計画書番号	実施地域	試験デザイン	治験使用薬 （投与方法、投与経路）	被験者数	対象	投与期間
	第Ⅲ相試験 101390001LT	日本	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験	0.02% STN1013900 点眼液 ＋0.005%ラタノプロスト点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼 プラセボ点眼液 ＋0.005%ラタノプロスト点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼	246例	POAG 又は OHT	4 週間
	第Ⅲ相試験 101390002LT	日本	非遮蔽、無作為化、多施設共同試験	0.02% STN1013900 点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼 0.005%ラタノプロスト点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼 0.5% チモロール点眼液 1回1滴、BID（午前及び午後）、両眼点眼	260例	OAG 又は OHT	52 週間
参考試験	第Ⅰ相試験 AR-13324-CS102	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、単施設、プラセボ対照、対側眼比較試験	0.02% STN1013900 点眼液 1回1滴、QD（午前）、片眼点眼 プラセボ点眼液 1回1滴、QD（午前）、片眼点眼	11 例	健康成人	7 日間
	第Ⅱ相試験 AR-13324-CS204	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、単施設、プラセボ対照試験	0.02% STN1013900 点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼 プラセボ点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼	12 例	OAG 又は OHT	7 日間
	第Ⅱ相試験 AR-13324-CS205	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験	0.02% STN1013900 点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼 0.04% STN1013900 点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼 プラセボ点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼	42 例	OAG 又は OHT (アメリカ国内の日本人／日系アメリカ人)	4 週間
	第Ⅱ相試験 AR-13324-CS206	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照試験	0.02% STN1013900 点眼液 1回1滴、QD（午前）、片眼点眼 プラセボ点眼液 1回1滴、QD（午前）、片眼点眼	20 例	POAG 又は OHT	7 日間
	第Ⅲ相試験 AR-13324-CS301	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験	0.02% STN1013900 点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼 ※午前中：プラセボ点眼液を両眼点眼 0.5%チモロール点眼液 1回1滴、BID（午前及び午後）、両眼点眼	411例	OAG 又は OHT	3 ヵ月間

Confidential

種類	治験実施計画書番号	実施地域	試験デザイン	治験使用薬（投与方法、投与経路）	被験者数	対象	投与期間
	第Ⅲ相試験 AR-13324-CS302	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験	0.02% STN1013900 点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼 ※午前中：プラセボ点眼液を両眼点眼 0.02% STN1013900 点眼液 1回1滴、BID（午前及び午後）、両眼点眼 0.5% チモロール点眼液 1回1滴、BID（午前及び午後）、両眼点眼	756例	OAG 又は OHT	12ヵ月間（有効性3ヵ月、安全性12ヵ月）
	第Ⅲ相試験 AR-13324-CS303	カナダ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験	0.02% STN1013900 点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼 ※午前中：プラセボ点眼液を両眼点眼 1回1滴、BID（午前及び午後）、両眼点眼 0.5% チモロール点眼液 1回1滴、BID（午前及び午後）、両眼点眼	93例	OAG 又は OHT	12ヵ月間
	第Ⅲ相試験 AR-13324-CS304	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験	0.02% STN1013900 点眼液 1回1滴、QD（午後）、両眼点眼 ※午前中：プラセボ点眼液を両眼点眼 0.5%チモロール点眼液 1回1滴、BID（午前及び午後）、両眼点眼	708例	OAG 又は OHT	6ヵ月間（有効性3ヵ月、安全性6ヵ月）
	第Ⅲ相試験 AR-13324-OBS01	アメリカ	前向き、多施設共同、非介入（観察）コホート研究	該当なし	47例	AR-13324-CS301 試験及び AR-13324-CS302 試験にて渦巻き角膜が認められた被験者	渦巻き角膜の消失又は安定まで

*0.5% チモロール点眼液：0.5% チモロールマレイン酸塩点眼液

2.5.1.5 規制当局による助言

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

[redacted]及び[redacted]について、指導・助言を得た。

1. [redacted]について、[redacted]助言を受けた。また、[redacted]

Confidential

[redacted]との助言があった。

2. [redacted]については、[redacted]と助言された。また、[redacted]ことから、[redacted]と指導を受けた。

3. [redacted]について、[redacted]との助言があった。

上記助言を踏まえ、[redacted]こととなった。

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

[redacted]について、指導・助言を得た。

1. [redacted]について、[redacted]指導があった。

2. [redacted]に対して、[redacted]と指導を受けた。相談者は、[redacted]は、[redacted]と回答したが、[redacted]については、[redacted]、また、[redacted]ことから、[redacted]ことから、[redacted]との助言を受けた。

上記助言を踏まえ、[redacted]こととなった。

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

[redacted]について、指導・助言を得た。

1. [redacted]について、[redacted]との助言があった。

2. [redacted]について、[redacted]との助言があった。本助言を受けて、相談者は、[redacted]し、[redacted]との助言を得た。また、[redacted]については、[redacted]助言があった。

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

[redacted]について、指導・助言を得た。

1. [redacted]について、[redacted]との指導があった。また、[redacted]と指導があった。相談者は[redacted]こととし、[redacted]との助言を受けた。また、[redacted]との助言があった。
2. [redacted]について、[redacted]について、[redacted]との助言を得た。
3. [redacted]について、[redacted]との助言を得た。

Confidential

2.5.1.6 関連するガイダンス

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

すべての国内臨床試験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月27日付、平成9年4月1日施行）に従い実施した。また、101390002LT試験は「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成7年5月24日付、平成9年4月1日施行）に従い実施した。各試験の有効性及び安全性の統計解析に関しては、「臨床試験のための統計的原則」（平成10年11月30日付）のガイドラインを考慮して解析を実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当しない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体材料を用いたin vitro試験

ネタルスジルの血漿蛋白結合率は97.3%より高かった。一方、活性代謝物のAR-13503の血漿蛋白結合率は60.7%–70.9%であり（添付資料4.2.2.3-3）、ネタルスジルよりも低い血漿蛋白結合率を示した。第Ⅰ相PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) において、本剤を1日1回、8日間反復両眼点眼したときの点眼初日及び最終日における血漿中ネタルスジル及びAR-13503濃度は、ほとんどの試料で定量下限未満 (<0.01 ng/mL) であり（添付資料5.3.3.1-1）、ヒト血漿中アルブミン濃度（約40 mg/mL）[11]と比較して著しく低いことから、ネタルスジル及びAR-13503が併用薬剤の血漿蛋白結合に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ヒト摘出角膜を用いて代謝安定性を評価した結果、ネタルスジルは代謝されることが明らかとなったことから（添付資料4.2.2.4-2）、点眼されたネタルスジルは角膜中で代謝されると考えられた。

ヒト肝ミクロソーム及び肝S9を用いてネタルスジルの代謝安定性を評価した結果、ネタルスジルは代謝され代謝物としてAR-13503が認められた（添付資料4.2.2.4-2）。角膜や肝臓中にはエステラーゼの存在が報告されていることから[12][13]、ネタルスジルは生体内のエステラーゼによりAR-13503に加水分解されると推測された。また、AR-13503の代謝安定性をヒト肝ミクロソームにより評価した結果、AR-13503は代謝されなかったことから（添付資料4.2.2.4-2）、AR-13503はCYP等の酵素で代謝されないと考えられた。

10 μmol/L (4.5 μg/mL) のネタルスジルはCYP1A2、2C19、2C9、2D6及び3A4に対して、10 μmol/L (3.2 μg/mL) のAR-13084（AR-13503のラセミ体）はCYP2C19及び2D6に対し阻害活性を示した（添付資料4.2.1.1-3）。しかしながら、第Ⅰ相PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103)

において 0.02% STN1013900 点眼液を 8 日間反復点眼したときの血漿中ネタルスジル及び AR-13503 は定量下限未満 (<0.01 ng/mL) であり、CYP 阻害活性を示す濃度より著しく低いことから（添付資料 5.3.3.1-1）、これら CYP 阻害による薬物相互作用の懸念はないと考えられた。その他薬物動態学的薬物相互作用の試験として、CYP の誘導評価、並びにトランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害の評価は実施していないものの、第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) において、0.02% STN1013900 点眼液点眼後の全身曝露は極めて低いことが明らかとなっている（添付資料 5.3.3.1-1）ことから、ネタルスジル及び AR-13503 の薬物動態学的薬物相互作用の懸念はないと考えられた。

その他薬物動態学的薬物相互作用の試験として、CYP の誘導評価、並びにトランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害の評価は実施していないものの、第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) において、0.02% STN1013900 点眼液点眼後の全身曝露は極めて低いことが明らかとなっている（添付資料 5.3.3.1-1）ことから、ネタルスジル及び AR-13503 の薬物動態学的薬物相互作用の懸念はないと考えられた。

2.5.3.2 臨床薬理試験

2.5.3.2.1 外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103)

添付資料 5.3.3.1-1、5.3.3.1-2

健康成人男女各群 12 例（日系アメリカ人）を対象に 0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、8 日間両眼反復点眼し、点眼 1 及び 8 日目における点眼前、点眼後 15 及び 30 分、1、2、3、4、8 及び 23.5 時間（点眼 8 日目のみ）の血漿中ネタルスジル及び AR-13503 濃度を測定した。

0.02%群における血漿中ネタルスジル及び AR-13503 濃度、並びに 0.04%群における血漿中ネタルスジル濃度は、すべての被験者の全測定時点において定量下限未満（いずれも<0.01 ng/mL）であった。0.04%群における血漿中 AR-13503 は、点眼 1 日目において 1 例の被験者で 1 時点のみ定量され、点眼 8 日目においては、3 例の被験者で、それぞれ 1、3 及び 3 時点のみ定量された。以上より、STN1013900 点眼液点眼後のネタルスジル及び AR-13503 の全身曝露は極めて低く、反復点眼による血漿中ネタルスジル及び AR-13503 の蓄積もないと考えられた。

2.5.3.3 臨床薬理のまとめ

ネタルスジルは、ヒト角膜において代謝されることが明らかとなったことから、点眼されたネタルスジルは角膜中で代謝されると考えられた。また、ヒト肝ミクロソーム及び肝 S9 においてネタルスジルは代謝されたのち、代謝物として AR-13503 が認められたことから、ネタルスジルは生体内のエステラーゼにより AR-13503 に加水分解されると推測された。また、血漿蛋白結合及び CYP が関与する薬物動態学的相互作用による全身性の副作用の懸念はないと考えられた。

日系アメリカ人の健康成人男女を対象に 0.02 及び 0.04% STN1013900 点眼液を点眼したときの薬物動態について評価した結果、血漿中ネタルスジル濃度は、すべての被験者の全測定時点において定量下限未満 (<0.01 ng/mL) であった。血漿中 AR-13503 濃度は、0.02% STN1013900 点眼液群ではすべての被験者の全測定時点において定量下限未満 (<0.01 ng/mL) であり、0.04% STN1013900 点眼液群の一部被験者の限られた測定時点において定量されたのみであった。以上より、STN1013900 点眼液点眼後のネタルスジル及び AR-13503 の全身曝露は極めて低く、反復点眼による血漿中ネタルスジル及び AR-13503 の蓄積もないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を評価した試験

2.5.4.1.1 有効性の評価方法

有効性を評価した試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

STN1013900 点眼液の有効性の評価は、0.01%、0.02%、0.04% STN1013900 点眼液のプラセボ点眼液を対照とした国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)、0.02% STN1013900 点眼液の 0.4 % リパスジル点眼液との優越性を検証した国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305)、0.02% STN1013900 点眼液の 0.005%ラタノプロスト点眼液併用におけるプラセボ点眼液に対する優越性を検証した国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT)、0.02% STN1013900 点眼液の単独及びプロスタノイド受容体関連薬（0.005%ラタノプロスト点眼液）又はβ遮断薬［0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液（以下、0.5%チモロール点眼液）］のいずれかとの併用における長期投与時の有効性を評価した国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) により実施した。

表 2.5.4.1-1. 有効性を評価した試験の一覧

試験区分 （治験実施計画書番号）	試験目的	対象	試験デザイン （投与期間）	治験使用薬	有効性解析対象集団	
					ITT	PPS
国内第Ⅱ相 用量設定試験 (AR-13324-CS208)	用量反応性を含む有効性	OAG 又は OHT	二重遮蔽 並行群間 比較試験 （4 週間）	0.01% STN1013900 点眼液 0.02% STN1013900 点眼液 0.04% STN1013900 点眼液 プラセボ点眼液	215	210
国内第Ⅲ相 リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305)	リパスジルとの比較評価	POAG 又は OHT	単遮蔽 並行群間 比較試験 （4 週間）	0.02% STN1013900 点眼液 0.4%リパスジル点眼液	245	243

試験区分 （治験実施計画書番号）	試験目的	対象	試験デザイン （投与期間）	治験使用薬	有効性解析対象集団	
					ITT	PPS
国内第Ⅲ相 ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT)	ラタノプロスト併用下における有効性	POAG又はOHT	二重遮蔽 並行群間 比較試験 （4 週間）	0.02% STN1013900 点眼液＋0.005%ラタノプロスト点眼液 プラセボ点眼液＋0.005 %ラタノプロスト点眼液	246	244
国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT)	単剤、ラタノプロスト又はチモロール併用時の長期有効性	OAG又はOHT	非遮蔽試験 （52 週間）	0.02% STN1013900 点眼液 0.005%ラタノプロスト点眼液 0.5%チモロール点眼液	260 (FAS)	

2.5.4.1.2 対象患者

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) では、開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした。開放隅角緑内障における眼圧値下限は、日本人での大規模な疫学的研究（多治見スタディ）による調査結果（平均眼圧が 15.3mmHg）及び薬物治療における治療効果を考慮し、ウォッシュアウト後（無治療時）15 mmHg とした。また、高眼圧症における眼圧値下限は、無治療時の眼圧が 22 mmHg 以上であるが視神経及び視野に緑内障に特徴的な所見を認めない状態と定義されることから、ウォッシュアウト後 22 mmHg とした。いずれも上限は被験者の安全性確保のため 35 mmHg とした。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした。国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) と同様の理由から、眼圧値下限は、原発開放隅角緑内障ではウォッシュアウト後 15 mmHg、高眼圧症ではウォッシュアウト後 22 mmHg とした。いずれも上限は被験者の安全性確保のため 35 mmHg とした。

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、原発開放隅角緑内障（狭義）又は高眼圧症を対象とした。0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降効果が不十分な原発開放隅角緑内障（狭義）又は高眼圧症患者を対象とするため、同様の対象患者に対して過去に実施された他剤の臨床試験での定義と同様に、眼圧値下限は 0.005 %ラタノプロスト点眼液を 6 週間以上投与後 18 mmHg とし、上限は被験者の安全性確保のため 35 mmHg とした。

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、正常眼圧緑内障が多い日本での実態をふまえ、原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素性緑内障又は高眼圧症を対象とした。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）、落屑緑内障、色素緑内障における眼圧値下限は、ウォッシュアウト後 15 mmHg とし、高眼圧症ではウォッシュアウト後 22 mmHg とした。いずれも上限は被験者の安全性確保のため 35 mmHg とした。

なお、対象疾患は高齢者に多く認められることから、いずれの試験においても年齢の下限は日本における試験開始時の成人年齢（20 歳）とし、上限は設定しなかった。

2.5.4.1.3 試験デザイン

2.5.4.1.3.1 対照薬

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) では、バイアスを回避し有効性及び安全性を絶対的に評価するため、プラセボ点眼液を対照とし、比較評価した。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) では、有効性及び安全性を相対的に評価するため、対照薬として 0.4%リパスジル点眼液を選択した。日本緑内障学会の緑内障診療ガイドラインにおいて、0.4%リパスジル点眼液は、緑内障及び高眼圧症の治療における第一選択薬として推奨されるプロスタノイド受容体関連薬後の第二選択薬として位置付けられている。これらのことから、0.4%リパスジル点眼液を対照薬として選択し、優越性を検証した。

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、第二選択薬として想定される使用方法を踏まえ、0.005%ラタノプロスト点眼液併用下におけるバイアスを回避した有効性及び安全性を相対的に評価するため、プラセボ点眼液を対照とし、優越性を検証した。

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、0.02% STN1013900 点眼液の単剤療法及び 0.02 % STN1013900 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液並びに 0.5%チモロール点眼液の併用療法における長期点眼時の安全性検討を主目的とするため比較対照群を設定しなかった。

2.5.4.1.3.2 Washout 期／導入期

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)、国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) 及び国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、表 2.5.4.1-2 の通り、Washout 期間を設定した。

表 2.5.4.1-2. 薬剤別 Washout 期間

薬剤クラス	最小限必要な Washout 期間
ROCK 阻害薬	6 週間（42 日間）
プロスタノイド受容体関連薬	4 週間（28 日間）
β 遮断薬	4 週間（28 日間）
アドレナリン作動薬（ブリモニジン及びアプラクロニジン等の α 作動薬を含む）	2 週間（14 日間）
ムスカリン作動薬（ピロカルピン 等）、炭酸脱水酵素阻害薬（局所又は経口投与）	5 日間

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、0.005%ラタノプロスト点眼液を投与して規定以上の眼圧を有する被験者を対象とするため、導入期用点眼液として

0.005%ラタノプロスト点眼液を設定した。前治療薬の影響を消失させ、0.005%ラタノプロスト点眼液の有効性が一定となる期間として、導入期を6週間と設定した。

2.5.4.1.3.3 治療期

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) では、治療期開始時に0.01%、0.02%並びに0.04% STN1013900点眼液及びプラセボ点眼液の4群に1：1：1：1に無作為に割付け、二重遮蔽下で実施した。また、アメリカで開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象に4週間の有効性及び安全性試験 (AR-13324-CS202) を実施しており、本剤の有効性及び安全性に関する作用が確認されているため、治療期間は4週間と設定した。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) では、治療期開始時に0.02% STN1013900点眼液又は0.4%リパスジル点眼液に1：1に無作為で割付け、評価者遮蔽で実施した。STN1013900点眼液、0.4%リパスジル点眼液ともに4週間の投与中に眼圧を十分に下降させることが示されているため、治療期間は4週間と設定した［STN1013900点眼液：日本人を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)、非日本人を対象とした第III相試験（AR-13324-CS301、AR-13324-CS302及びAR-13324-CS304）、0.4%リパスジル点眼液：日本人を対象とした第II相試験 (K-115-03)、日本人を対象とした第III相試験 (K-115-05)］。

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、治療期開始時に0.02% STN1013900点眼液又はプラセボ点眼液に1：1に無作為に割付け、二重遮蔽下で実施した。また、点眼期間については、4週間の投与中に眼圧を十分に下降させることが示されているため、治療期間は4週間と設定した［日本人を対象とした国内第Ⅱ相用量設定試験（AR-13324-CS208）、非日本人を対象とした第Ⅲ相試験（AR-13324-CS301、AR-13324-CS302及びAR-13324-CS304）］。

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、本剤と眼圧下降作用機序が異なるプロスタノイド受容体関連薬及びβ遮断薬の長期併用時の安全性及び有効性について検討するため、治療期にグループ1から4の投与群を設定した。緑内障治療薬の併用療法は、単剤で十分眼圧下降作用が認められない場合に行われるものであり、一般的に眼圧コントロール不良な高眼圧の患者が対象となることから、多剤併用群はベースライン日中眼圧の高い患者を対象とすることが適切と考えられる。また、本剤単剤群と併用群の安全性及び有効性を比較するためには、同様のベースライン日中眼圧の患者を対象とした本剤単剤群を設定することが適切であると考えた。以上より、試験眼のVisit 3 (Day 1) の9時に測定した眼圧によりコホート1（15 mmHg以上22 mmHg未満、グループ1）とコホート2（22 mmHg以上35 mmHg未満）に割付け、コホート2においてはさらに単剤群（グループ2）、ラタノプロスト併用群（グループ3）又はチモロール併用群（グループ4）に無作為に1：1：1に割付け、すべて非遮蔽下で実施した。また、ICH-E1ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（1995年）を満たす期間として治療期間は52週間と設定した。

2.5.4.1.3.4 症例数

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) では、有意水準 5%の両側検定を実施し、各測定時点での共通の標準偏差 (SD) を 3.5 mmHg、平均日中眼圧の SD を 3.0 mmHg、測定時点間の相関係数を 0.60 と仮定し、各群の ITT 解析対象集団 49 例で、平均日中眼圧の差が 2.0 mmHg 以上と仮定した場合、投与後 4 週の来院時の平均日中眼圧（9 時、11 時及び 16 時の平均値）について STN1013900 点眼液（0.01%、0.02%又は 0.04%）のプラセボ群に対する優越性を示すための検出力は 90%以上である。投与後 4 週時点の平均日中眼圧の両側 p 値が 0.05 以下である場合、STN1013900 点眼液のプラセボに対する優越性が示され、国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) は成功したとみなされる。約 5%の脱落率を考慮し、各群 52 例（合計 208 例）とした。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) では、平均日中眼圧におけるベースラインからの変化量の差（STN1013900 QD 群における値−リパスジル BID 群における値）を -1.1 mmHg、共通の標準偏差を 2.3 mmHg と仮定し、両側有意水準 5%で帰無仮説を棄却し、対立仮説を支持するための検出力 90%を得るためには、各投与群に被験者 93 例（試験眼）を登録する必要があると推定された。中止及び脱落を考慮して、目標症例数を各群 120 例（合計 240 例）とした。

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、STN1013900 をラタノプロストと併用したときの平均日中眼圧の変化量を同様のデザインで実施された日本人の POAG 及び OHT 患者を対象としたブリモニジンの第Ⅲ相プロスタノイド受容体関連薬併用可下プラセボ対照試験 (3-04) 及び第Ⅱ相プラセボ対照試験 (2-01) から推定した。3-04 試験における投与後 4 週のプロスタノイド受容体関連薬単剤投与後のベースラインからの平均日中眼圧変化量はブリモジニン群で-2.9 ± 1.8 mmHg（平均±標準偏差）、プラセボ群で-2.1 ± 1.8 mmHg であった。ブリモニジンの眼圧下降作用を評価した 2-01 試験では投与後 4 週における平均日中眼圧の変化量は -4.4 ± 1.9 mmHg であった。ブリモニジンの眼圧下降作用はベースラインが異なるため比較に限界はあるが STN1013900 の国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) の結果と同程度であった。上記より 101390001LT 試験のラタノプロストで眼圧下降作用が不十分な患者における平均日中眼圧のベースラインからの変化量を STN1013900 群で-3.0 ± 2.0 mmHg、プラセボ群で-2.1 ± 2.0 mmHg と仮定し、群間差を-0.9 mmHg、共通の標準偏差を 2.0 mmHg と想定した。有意水準 5%、検出力 90%のとき t 検定における 1 群あたりの必要例数は 105 例となる。10%程度の脱落を想定し、目標症例数を各群 117 例（合計 234 例）と設定した。

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、日本人において 52 週投与時の有効性及び安全性評価例として 100 例を確保するため STN1013900 点眼液投与例（単剤、ラタノプロストまたはチモロール併用）として目標症例数を各群 65 例程度（合計 260 例程度）と設定した。

2.5.4.2 個々の試験結果の要約

2.5.4.2.1 国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)

日本人の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、3 濃度（0.01%、0.02%及び 0.04%）の STN1013900 点眼液の眼圧下降効果ついて、プラセボを対照に 4 週間の有効性と安全性を多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験により評価した。

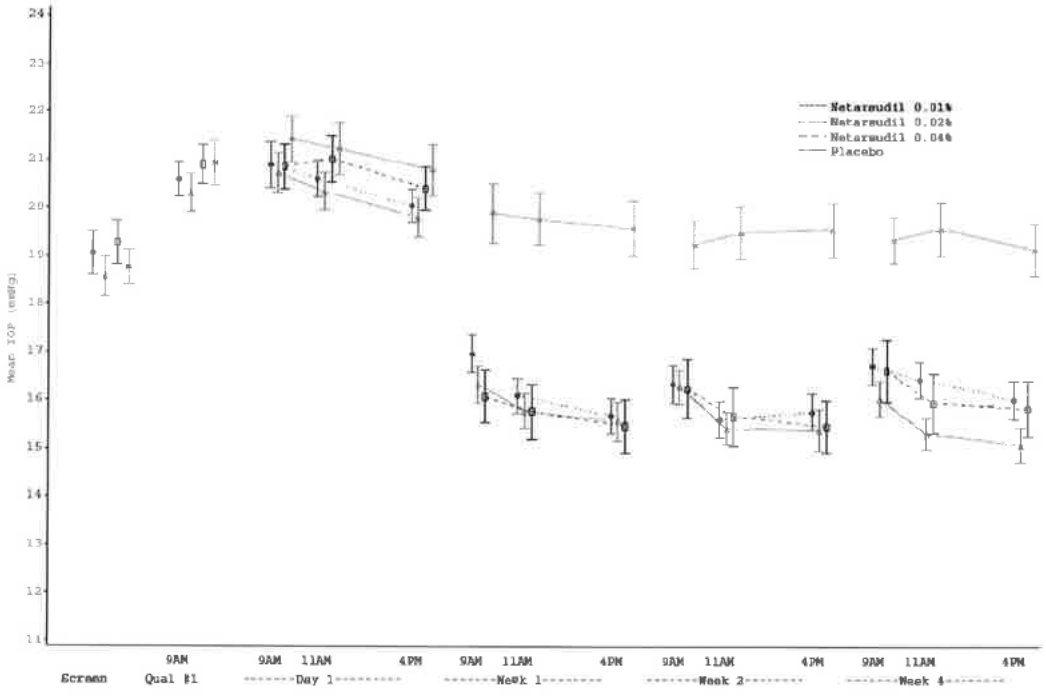
規定の期間（薬剤に応じて 5 日間～6 週間以上）休薬の後、プラセボ群又は 3 つの治験薬群（0.01%、0.02%及び 0.04%）のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割付け、二重遮蔽下で両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）、4 週間投与された。

表 2.5.4.2-1 に示すとおり、0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液は、日本人被験者において臨床的に意義のある有効性を示し、投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean) においてプラセボに対する優越性が示された。投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean ± SE)（9 時、11 時、16 時の眼圧の平均）は、プラセボ群では 18.94 ± 0.266 mmHg であったのに対し、0.01%、0.02%、0.04% STN1013900 群ではそれぞれ 16.53 ± 0.266、15.82 ± 0.271、16.06 ± 0.294 mmHg であった。平均日中眼圧 (LS Mean) のプラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、0.01%、0.02%、0.04% STN1013900 群でそれぞれ-2.41 (-3.15～-1.67)、-3.12 (-3.87～-2.38)、-2.88 (-3.66～-2.10) mmHg であり、事前に定義された統計的に有意な水準を満たした（p 値は<0.05 であり、群間差の点推定値は<0）。0.01% STN1013900 点眼液の眼圧下降作用は、投与後 4 週では 0.02% STN1013900 点眼液及び 0.04% STN1013900 点眼液よりわずかに小さかった。

表 2.5.4.2-1. ANCOVA for Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (mmHg) at Week 4 – MCMC Multiple Imputations (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	0.01% STN1013900 N=55	0.02% STN1013900 N=54	0.04% STN1013900 N=51	Placebo N=55
V6: Week 4, Diurnal Mean				
N	55	54	51	55
LS Mean	16.53	15.82	16.06	18.94
SE	0.266	0.271	0.294	0.266
Difference from Placebo [1]	-2.41	-3.12	-2.88	
SE of the Difference	0.377	0.381	0.397	
95% 2-Sided CI	(-3.15, -1.67)	(-3.87, -2.38)	(-3.66, -2.10)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; CI = Confidence Interval; LS Mean = Least Squares Mean; MCMC = Monte Carlo Markov Chain; SE = Standard Error.
Note: The ANCOVA model has treatment as a factor and baseline diurnal mean as a covariate.
[1] Difference from placebo and two-sided CIs and p-values are based on ANCOVA comparing 0.01%, 0.02%, and 0.04% STN1013900 with Placebo.
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1



Abbreviations: MCMC = Monte Carlo Markov Chain; SE = Standard Error.
Abbreviations: Netarsudil= STN1013900
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Figure 14.2.7

図 2.5.4.2-1. Mean +/- SE Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Treatment Group, Visit, and Time Point - MCMC Multiple Imputations (Intent-to-Treat Population)

2.5.4.2.2 国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験（AR-13324-CS305）

日本人の原発性開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とし、0.02% STN1013900 点眼液の 1 日 1 回投与と 0.4% リパスジル塩酸塩水和物点眼液の 1 日 2 回投与の 4 週間における有効性及び安全性を多施設共同無作為化単遮蔽並行群間比較試験により評価した。

規定の期間（薬剤に応じて 5 日間～6 週間以上）休薬の後、STN1013900 群又はリパスジル群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割付け、単遮蔽下で 1 回 1 滴、両眼に 4 週間投与された。なお、STN1013900 点眼液に無作為化された被験者は 9 時に基剤を投与し、21 時に 0.02% STN1013900 点眼液を QD 投与した。0.4% リパスジル塩酸塩水和物点眼液に無作為化された被験者には対照薬を 9 時及び 21 時に BID 投与した。

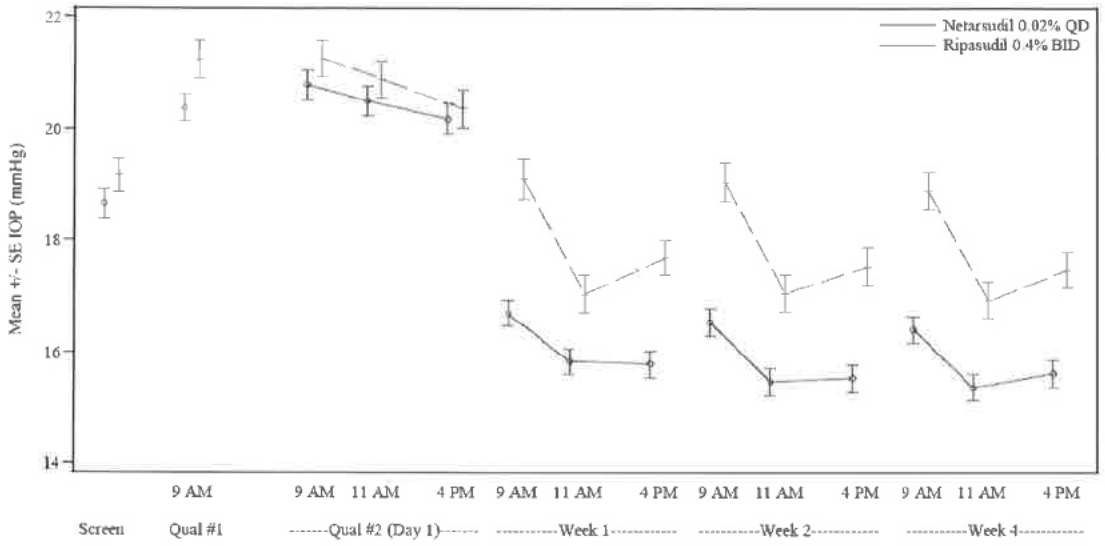
表 2.5.4.2-2 に示すとおり、眼圧下降作用におけるリパスジル点眼液と比較した STN1013900 点眼液の優越性は、投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean) に基づき検証された。投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean±SE) において、STN1013900 群で 15.96±0.157 mmHg、リパスジル群で 17.71±0.155 mmHg であり、STN1013900 群はリパスジル群と比較して統計的に有意に低かっ

た。平均日中眼圧 (LS Mean) の群間差（両側 95%信頼区間）は、-1.74 (-2.17～-1.31) mmHg、有意水準 0.05 で有意 ($p < 0.0001$) であり、STN1013900 群のリパスジル群に対する優越性が検証された。その他の副次評価項目においても STN1013900 点眼液はリパスジル点眼液と比較して強い眼圧下降作用を持つことが確認された。また、STN1013900 点眼液は、投与後すべての時点において、リパスジル点眼液よりも眼圧下降作用が大きいことが確認された。さらに、STN1013900 点眼液の眼圧下降作用は、平均日中眼圧において、臨床的に意義のある下降を示した被験者の割合によっても裏付けられた。

表 2.5.4.2-2. ANCOVA for Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (IOP; mmHg) at Week 4 –Multiple Imputations (Intent- to-Treat Population)

Visit Statistic	0.02%STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)
V6: Week 4 (Day 29) - Diurnal Mean		
N	122	123
LS Mean	15.96	17.71
SE	0.157	0.155
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.74	
SE for the Difference	0.221	
95% 2-Sided CI	(-2.17, -1.31)	
p-value	<0.0001***	

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; BID = Twice per Day; CI = Confidence Interval; LS = Least Squares; QD = Once per Day; SE = Standard Error.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. The ANCOVA model uses mean diurnal IOP at Week 4 as the response variable with baseline mean diurnal IOP as a covariate and treatment as the main effect where mean diurnal IOP is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points.
*p-value < 0.05; **p-value < 0.01; ***p-value < 0.001.
[1] Difference from Ripasudil, SE for the difference, CI, and p-value are based on an ANCOVA comparing 0.02% STN1013900 with Ripasudil 0.4%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.1, Listing 16.2.6



Abbreviations: BID = Twice per Day; IOP = Intraocular Pressure; ODO = Observed Data Only; QD = Once per Day; SE = Standard Error.
Netarsudil= STN1013900
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Figure 14.2.1

図 2.5.4.2-2. Mean +/- SE Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Treatment Group, Visit, and Time Point (Intent-to-Treat Population)

2.5.4.2.3 国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験（101390001LT）

日本人における 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患者を対象に 0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）併用における、0.02% STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の眼圧下降作用におけるプラセボ点眼液に対する優越性を多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験にて検証した。あわせて安全性についても評価した。

0.005%ラタノプロスト点眼液を少なくとも 6 週間投与後に 2～7 日間の適格性を確認する導入期を設けた。適格性確認後、0.02% STN1013900 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 で割付け、二重遮蔽下で 0.005%ラタノプロスト点眼液及び 0.02% STN1013900 点眼液又はプラセボ点眼液のいずれかを併用し 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）、両眼に 4 週間点眼した。

表 2.5.4.2-3 に示すとおり、主要評価項目である治験使用薬投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean±SE) について、STN1013900 群で 15.29±0.172 mmHg、プラセボ群で 17.65±0.170 mmHg であり、平均日中眼圧 (LS Mean) の群間差（両側 95%信頼区間）は、-2.36 (-2.83～-1.88) mmHg、有意水準 0.05 で有意 ($p < 0.0001$) であり、STN1013900 のプラセボに対する優越性が検証された。また、治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量及び変化率、各 Visit 時の各測定時点における眼圧、各 Visit 時の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベ

Confidential

ースラインからの変化量及び変化率についても、すべての時点でSTN1013900群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用を示し、ほとんどの副次評価項目において、STN1013900群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められたことから、0.02% STN1013900点眼液の眼圧下降作用について0.005%ラタノプロスト点眼液に対する上乗せ効果が示された。

表 2.5.4.2-3. 治験薬投与後4週の平均日中眼圧 (mmHg)

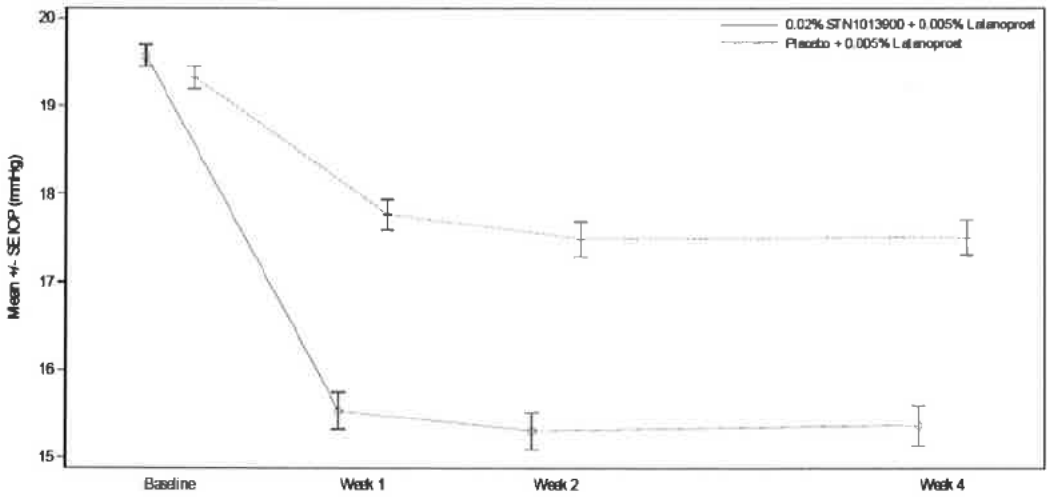
(ITT集団、試験眼、共分散分析法、多重代入法)

Visit Statistic	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)
V6: Week 4 (Day 29) - Diurnal Mean		
N	122	124
LS Mean	15.29	17.65
SE	0.172	0.170
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.36	
SE for the Difference	0.242	
95% 2-Sided CI	(-2.83, -1.88)	
p-value	<0.0001	

Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. The ANCOVA model uses mean diurnal IOP at Week 4 as the response variable with baseline mean diurnal IOP as a covariate and treatment as the main effect where mean diurnal IOP is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points.

[1] Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost, SE for the difference, CI, and p-value are based on an ANCOVA comparing 0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost with Placebo + 0.005% Latanoprost.

Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.1.1.1 ANCOVA for Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (mmHg) at Week 4



Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Figure 14.2.6.2

図 2.5.4.2-3. 治験薬投与後の各Visit時の平均日中眼圧の推移 (ITT集団、試験眼)

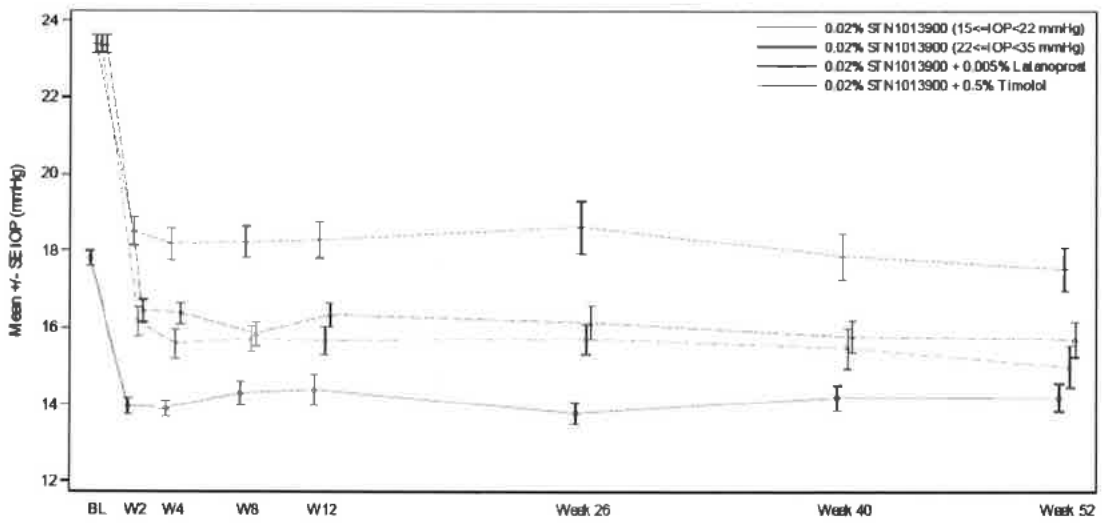
Confidential

2.5.4.2.4 国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT)

日本人における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）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.02% STN1013900 点眼液を単独又はプロスタノイド受容体関連薬（0.005%ラタノプロスト点眼液）、β遮断薬（0.5%チモロール点眼液）のいずれかとの併用投与時の安全性及び眼圧下降作用を多施設共同試験無作為化非遮蔽試験にて 52 週間にわたって評価した。

5 日～6 週間の Washout 後に 2～7 日間の適格性を確認する観察期を設けた。適格性確認後、試験眼の Visit 3 (Baseline) の 9 時の眼圧値によって、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、グループ 3、グループ 4 に 1：1：1 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 0.02% STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）両眼に点眼し、グループ 3 は 0.02% STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）及び 0.005% ラタノプロスト点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）両眼に点眼し、グループ 4 は 0.02% STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）及び 0.5% チモロール点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時±1 時間、21 時±1 時間）両眼に点眼した。

治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧は、ベースライン (Visit 3) において、グループ 1 で 17.81 mmHg、グループ 2 で 23.40 mmHg、グループ 3 で 23.42 mmHg、グループ 4 で 23.41 mmHg であり、その後治療期 52 週までの間、グループ 1 で 13.78 mmHg～14.39mmHg、グループ 2 で 17.55 mmHg～18.64 mmHg、グループ 3 で 14.99 mmHg～16.17 mmHg、グループ 4 で 15.70 mmHg～16.44 mmHg で推移した。このことから、いずれのグループにおいても、投与後すべての Visit において、平均日中眼圧はベースラインに比べて低い値を示しており、STN1013900 点眼液は 52 週間にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。



Source: 添付文書 5.3.5.2-1 Figure 14.2.6.2

図 2.5.4.2-4. 治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧の推移

Confidential

0.02% STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）の長期点眼は正常眼圧緑内障や落屑緑内障を含む開放隅角緑内障及び高眼圧症患者において、単剤療法及び 0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回）並びに 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、単剤療法においてベースライン日中眼圧に関わらず、眼圧下降作用を示すことが確認された。加えて、0.005%ラタノプロスト点眼液及び 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。

2.5.4.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.4.3.1 試験対象集団

人口統計学的及び他の基準値の特性について、平均年齢は、61.7～63.4 歳であり、高齢者（65 歳以上）の割合は、いずれの試験においても約半数であった。

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) では、開放隅角緑内障及び高眼圧症が 71.2%（153 例）及び 28.8%（62 例）組入れられた。国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症が 72.7%（178 例）及び 27.3%（67 例）組入れられた。国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、原発開放隅角緑内障が 67.1%（165 例）、高眼圧症が 32.9%（81 例）組入れられた。国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、原発開放隅角緑内障が 50.4%（131 例）、高眼圧症が 38.1%（99 例）、正常眼圧緑内障が 9.2%（24 例）、落屑緑内障が 2.3%（6 例）が組入れられたが、色素緑内障の組入れはなかった。

2.5.4.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性を評価した 4 試験のうち、同じ投与期間（4 週間）で試験デザイン（並行群間比較試験）が類似する単独点眼投与試験である国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)及び国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305)、併用点眼投与試験である国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) の 3 試験について、有効性の比較検討を実施した。

0.02% STN1013900 点眼液の単独点眼投与試験における投与後 4 週までのベースラインからの平均日中眼圧変化量は、AR-13324-CS208 試験で-4.36 mmHg～-4.80 mmHg、AR-13324-CS305 試験で-4.34 mmHg～-4.65 mmHg で推移し、いずれの試験の来院においてもベースラインから 4 mmHg を超える眼圧下降作用を示した。また、投与後 4 週までのベースラインからの平均日中眼圧変化率は AR-13324-CS208 試験で-21.35%～-23.52%、AR-13324-CS305 試験で-21.01%～-22.62%で推移し、いずれの試験においても 20%を超える強力な眼圧下降作用を示した。また、投与後 4 週における平均日中眼圧 (LS Mean) において、0.02% STN1013900 点眼液はプラセボ点眼液と比較して 3.12 mmHg 低く、統計的に有意な差が認められ（AR-13324-CS208 試験、表 2.5.4.2-1）、

さらに、既存の第二選択薬である 0.4%リパスジル点眼液（1 日 2 回）と比較しても 1.74 mmHg 低く、統計的に有意な差が認められた（AR-13324-CS305 試験、表 2.5.4.2-2）。これらの結果から、0.02% STN1013900 点眼液は単独点眼において強い眼圧下降作用を有することが示された。

なお、参考として、0.02% STN1013900 点眼液単剤と 0.5%チモロール点眼液との比較をした外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS301、AR-13324-CS302 及び AR-13324-CS304）において、0.02% STN1013900 点眼液は、有効性評価対象集団（最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満）において、9 つのすべての測定時点（投与後 2 週、6 週及び 3 ヵ月の 8 時、10 時及び 16 時）で、臨床的に意義があり、有意水準 0.05 で統計的に有意 ($p<0.0001$) なベースラインからの眼圧下降が認められた。また、0.02% STN1013900 点眼液は、有効性評価対象集団において、0.5%チモロール点眼液に対する非劣性を示した。

導入期（6～7 週間）に 0.005%ラタノプロスト点眼液を投与し、治療期に 0.02% STN1013900 点眼液またはプラセボ点眼液を追加した併用点眼投与試験（101390001LT 試験）では、STN1013900 群のベースラインからの平均日中眼圧変化量は-4.04 mmHg～-4.25 mmHg で推移し、単剤点眼投与試験と同程度の眼圧下降作用を示した。また、投与後 4 週における平均日中眼圧 (LS Mean) は、STN1013900 群がプラセボ群と比較して 2.36 mmHg 低く、統計的に有意な差が認められた。これらの結果から、0.02% STN1013900 点眼液は、0.005%ラタノプロスト点眼液併用下においても相加的な眼圧下降作用を示した。また、ベースラインからの平均日中眼圧変化率は 101390001LT 試験において-20.74%～-21.82%で推移した。以上、0.02% STN1013900 点眼液は、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患者において、0.005%ラタノプロスト点眼液併用下で強い眼圧下降作用を示した。

2.5.4.3.3　　部分集団における結果の比較

年齢及び性別に関する部分集団における有効性については、有効性を評価した 4 試験について有効性を比較検討した。なお、国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) においては、グループ 3（0.02% STN1013900 点眼液とラタノプロスト点眼液併用投与群）の投与後 4 週までの有効性を相対的に比較検討した。

ベースライン眼圧に関する部分集団における有効性については、有効性を評価した 4 試験のうち、試験デザイン（並行群間比較試験、ベースライン眼圧による層別割付けがない）及び投与期間（4 週間）が同じである国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)、国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) 及び国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験 (101390001LT) について有効性を比較検討した。

2.5.4.3.3.1　　年齢

0.02% STN1013900 点眼液の投与後 4 週における平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率において、65 歳未満及び 65 歳以上のいずれの集団においても一定の眼圧下降作用が認められ、いずれの試験においても、年齢による眼圧下降作用に大きな差異はなかった。

Confidential

2.5.4.3.3.2 性別

0.02% STN1013900 点眼液の投与後 4 週における平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率において、男性及び女性のいずれの集団でも一定の眼圧下降作用が認められ、いずれの試験においても、性別による眼圧下降作用に大きな差異はなかった。

2.5.4.3.3.3 ベースライン眼圧

0.02% STN1013900 点眼液の投与後 4 週における平均日中眼圧変化量は、ベースライン眼圧 20 mmHg 未満において-3.67 mmHg～-4.51mmHg、ベースライン眼圧 20mmHg 以上において-3.65 mmHg～-5.61 mmHg であり、平均日中眼圧変化率は、ベースライン眼圧 20 mmHg 未満において-21.06%～-24.03%、ベースライン眼圧 20mmHg 以上において-17.27%～-25.26%であり、ベースライン眼圧 20 mmHg 未満及びベースライン眼圧 20 mmHg 以上のいずれの集団でも 0.02% STN1013900 点眼液の一定の眼圧下降作用が認められ、いずれの試験においても、ベースラインの眼圧による眼圧下降作用に大きな差異はなかった。

2.5.4.4 用法・用量の検討

0.02% STN1013900 点眼液は、非臨床及び外国で実施した臨床試験（AR-13324-CS301、AR-13324-CS302、AR-13324-CS303 及び AR-13324-CS304）の結果から、1 回 1 滴、1 日 1 回の点眼により眼圧を有意に下降させることが明らかになっている。また、アメリカで実施した臨床試験 (AR-13324-CS206) の結果から、房水流出の増加及び上強膜静脈圧 (EVP) の低下により眼圧が下降することが示されている。アメリカにおいて、Rhopressa®の製品名で 2017 年に承認され、ヨーロッパにおいて Rhokiinsa®の製品名で 2019 年に承認され、販売されている。そのため、日本における開発を 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼で進めた。

日本における開発については、アメリカにて日系アメリカ人/日本人の健康被験者を対象とした第 I 相試験 2 試験（AR-13324-CS103 及び AR-13324-CS104）を実施し、0.02% STN1013900 点眼液の忍容性及び安全性を評価した。また、AR-13324-CS103 試験では薬物動態も評価した。これら第 I 相試験 2 試験の結果から、日系アメリカ人/日本人の健康被験者における 0.02% STN1013900 点眼液の安全性は高く、忍容性は概ね良好であった。

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) では、STN1013900 点眼液（0.01%、0.02%及び 0.04%）を点眼（1 回 1 滴、1 日 1 回）したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して 4 週間評価した。日本人被験者における投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean) は、プラセボ群では 18.94 mmHg であったのに対し、0.01%群、0.02%群、0.04%群ではそれぞれ 16.53 mmHg、15.82 mmHg、16.06 mmHg であった。平均日中眼圧 (LS Mean) のプラセボ群との差は、いずれの STN1013900 群においても、有意水準 0.05 で統計的に有意であった。0.01%群では、投与後 4 週の眼圧下降作用が 0.02%群及び 0.04%群よりもわずかに小さかった。また、いずれの

STN1013900 群においても安全性は高く、忍容性は概ね良好であることが示された。なお、有害事象を 1 件以上認めた被験者数は、0.01%群、0.02%群、0.04%群でそれぞれ 38.2%（21/55 例）、50.0%（27/54 例）、70.6%（36/51 例）であり、STN1013900 の用量が高くなるほど発現割合が上昇することが示された。以上、有効性と安全性の結果から、0.02%を日本人集団における STN1013900 点眼液の臨床至適濃度と判断し、開発を進めた。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) では、臨床至適濃度として決定した 0.02% STN1013900 点眼液の点眼（1 回 1 滴、1 日 1 回）による眼圧下降作用及び安全性を、緑内障/高眼圧症の治療における既存の第二選択薬である 0.4%リパスジル点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回）を実薬対照として、4 週間にわたり有効性及び安全性を比較評価した。投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean) は、STN1013900 群 (15.96 mmHg) はリパスジル群 (17.71 mmHg) と比較して低く、その差は有意水準 0.05 で統計的に有意 ($p < 0.0001$) だった。これらの結果から、0.02% STN1013900 点眼液の 0.4%リパスジル点眼液に対する優越性が検証された。また、0.02% STN1013900 点眼液の安全性に懸念はなかった。

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、第二選択薬として想定される使用方法を踏まえ、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患者を対象に、0.005%ラタノプロスト点眼液併用下における 0.02% STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回）の眼圧下降作用におけるプラセボ点眼液に対する優越性及び安全性を 4 週間比較検討した。有効性について、主要評価項目である投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean±SE) について、STN1013900 群で 15.29±0.172 mmHg、プラセボ群で 17.65±0.170 mmHg であった。その差は有意水準 0.05 で統計的に有意 ($p<0.0001$) であり、0.02% STN1013900 点眼液のプラセボ点眼液に対する優越性が検証された。副次評価項目においても、ほとんどの項目において、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。また、0.02% STN1013900 点眼液の安全性に懸念はなかった。

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、0.02% STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回）の長期的な安全性及び眼圧下降作用を相加的に評価することを目的に、0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5% チモロール点眼液と併用した場合の安全性及び眼圧下降作用を 52 週間評価した。有効性については、単剤療法及び 0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回）並びに 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、0.02% STN1013900 点眼液は、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、0.005%ラタノプロスト点眼液及び 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、結膜充血に加え、長期投与でアレルギー性結膜炎及び渦巻き角膜が高頻度に認められたが、程度はほとんどが軽度であり、追跡不能例を除き、全例が軽快/回復したことから、0.02% STN1013900 点眼液単剤療法及び 0.005%ラタノプロスト点眼液並びに 0.5%チモロール点眼液との併用療法の 52 週までの安全性に大きな懸念はないと考えられた。

以上、STN1013900 点眼液は 1 回 1 滴、1 日 1 回の用法、0.02%の用量において、単剤でプラセボ点眼液及び 0.4%リパスジル点眼液と比較して有意な眼圧下降作用を示し、さらに 0.005%ラタ

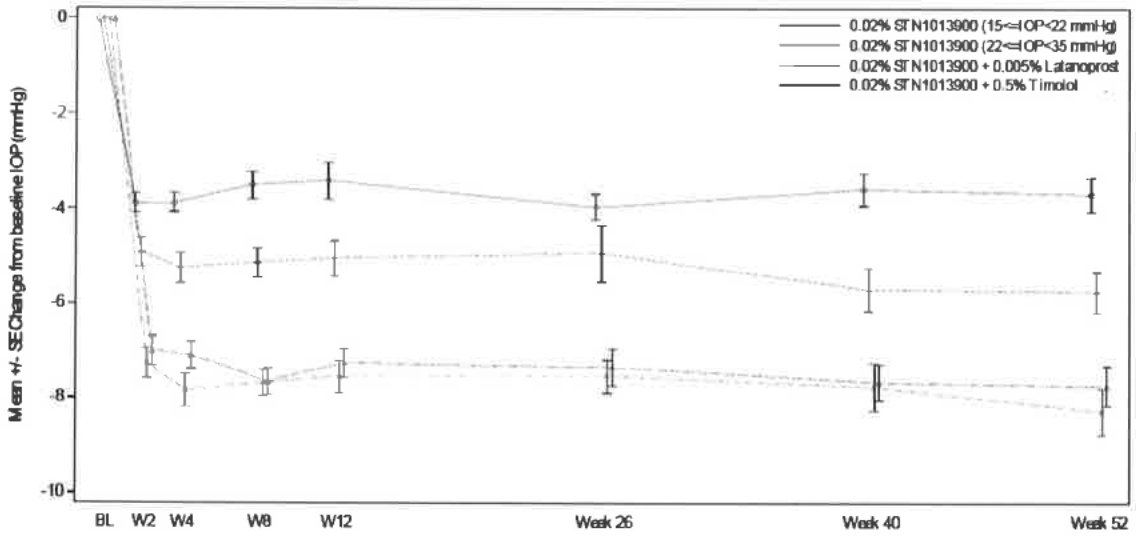
Confidential

ノプロスト点眼液及び 0.5%チモロール点眼液併用下においても長期的な上乗せ眼圧下降作用を示した。また、安全性にも大きな問題は認められなかった。これらの結果から、STN1013900 点眼液の推奨用量は 0.02%とし、「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症」に対して、用法・用量を「1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。」とした。

2.5.4.5 効果の持続、耐薬性

52 週間にわたって眼圧下降作用を評価した国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) の結果をもとに眼圧下降効果の持続性及び耐薬性を検討した。

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) の有効性解析対象集団における各 Visit 時の平均日中眼圧（9:00、11:00 及び 16:00 の 3 時点の眼圧の平均）の投与後 52 週までのベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4.5-1 に示した。



Source:添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.2.6.3

図 2.5.4.5-1. 治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量の推移

治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧は、ベースライン (Visit 3) において、グループ 1 で 17.81 mmHg、グループ 2 で 23.40 mmHg、グループ 3 で 23.42 mmHg、グループ 4 で 23.41 mmHg であり、その後治療期 52 週までの間、グループ 1 で 13.78 mmHg～14.39mmHg、グループ 2 で 17.55 mmHg～18.64 mmHg、グループ 3 で 14.99 mmHg～16.17 mmHg、グループ 4 で 15.70 mmHg～16.44 mmHg で推移した。このことから、いずれのグループにおいても、投与後すべて

Confidential

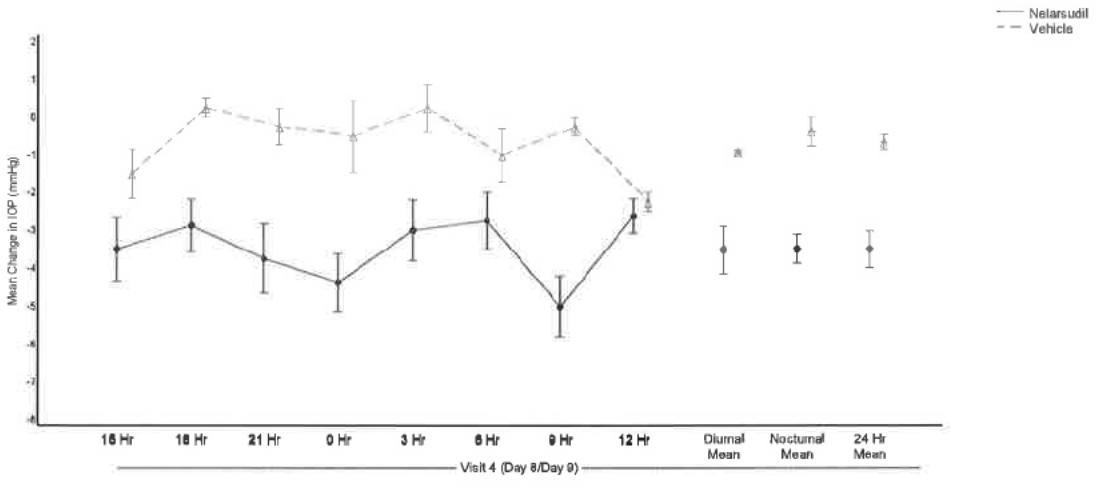
の Visit において、平均日中眼圧はベースラインに比べて低い値を示しており、STN1013900 点眼液は 52 週間にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。

治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量・変化率は、それぞれ、グループ 1 で-3.96 mmHg～-3.43 mmHg・-22.14%～-19.07%、グループ 2 で-5.76 mmHg～-4.92 mmHg・-24.90%～-21.05%、グループ 3 で -8.29 mmHg～-7.26 mmHg・-35.65%～-31.04%、グループ 4 で-7.75 mmHg～-7.00 mmHg・-33.09%～-29.72%で推移しており、すべての Visit で平均日中眼圧変化量の 95%信頼区間の上限は、0 を下回った。このことから、STN1013900 点眼液は 52 週間にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。

なお、参考として、外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS301、AR-13324-CS302 及び AR-13324-CS304）において、0.02% STN1013900 点眼液は、有効性評価対象集団（最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満）において、投与後 3 ヵ月においても、臨床的に意義があり、統計的にも有意 ($p<0.0001$) なベースラインからの眼圧下降作用が認められた。また、AR-13324-CS302 試験では、投与後 3 ヵ月で観察された 0.02% STN1013900 点眼液による臨床的に意義のある眼圧下降は投与後 12 ヵ月まで維持され、AR-13324-CS304 試験では、投与後 3 ヵ月で認められた眼圧下降は、投与後 6 ヵ月までの投与期間全体を通じて同程度のレベルで維持された。外国第Ⅲ相試験 (AR-13324-CS303) においても、眼圧下降作用は、12 ヵ月の投与期間全体を通じてすべての投与群で認められた。

また、参考として、0.02% STN1013900 点眼液による 24 時間にわたる眼圧下降作用を評価した外国第Ⅱ相試験 (AR-13324-CS204) では、0.02% STN1013900 点眼液を連日 20 時から 22 時に点眼し、投与後 6 日の 15 時から投与後 7 日の 12 時まで 3 時間ごとに眼圧を測定した結果、平均夜間眼圧（21 時、0 時、3 時、6 時の 4 時点の平均）及び平均日中眼圧（9 時、12 時、15 時、18 時の 4 時点の平均）において、ベースラインからの変化量はそれぞれ-3.47 mmHg、-3.50 mmHg で、統計的に有意であった。STN1013900 群のベースラインからの変化量は、すべての時点（全 8 時点）で統計的に有意であった。また、0.02% STN1013900 点眼液は、プラセボと比較して、夜間（21 時、0 時、3 時、6 時の 4 時点の平均）、日中（9 時、12 時、15 時、18 時の 4 時点の平均）及び 24 時間（全 8 時点の平均）において有意な眼圧下降作用を示した。

Confidential



Abbreviations: Netarsudil = STN1013900

Source: 添付資料 5.3.5.1-6 Figure 14.2.1.3

図 2.5.4.5-2. Mean change from Baseline in IOP, diurnal and nocturnal periods: STN1013900 vs. Vehicle groups (Study Eye, ITT population)

2.5.4.6 有効性のまとめ

1. STN1013900 点眼液の用法は 1 回 1 滴、1 日 1 回、至適用量は 0.02%であることが確認された。
2. 0.02% STN1013900 点眼液は、1 日 1 回点眼で、緑内障眼圧下降治療の第二選択薬である 0.4%リパスジル点眼液（1 日 2 回点眼）と比較して有意な眼圧下降作用を示し、優越性が検証された。
3. 0.02% STN1013900 点眼液は、0.005%ラタノプロスト点眼液併用下において、プラセボと比較して有意な眼圧下降作用が認められ、優越性が検証されたことから、眼圧下降作用についてラタノプロスト点眼液に対する上乗せ効果が示された。
4. 0.02% STN1013900 点眼液は、年齢、性別、ベースライン眼圧のいずれの部分集団においても良好な眼圧下降作用を示した。
5. 0.02% STN1013900 点眼液は、単剤で長期的に安定した眼圧下降作用を示した。0.005%ラタノプロスト点眼液及び 0.5%チモロール点眼液との併用において、相加的かつ長期的に安定した眼圧下降作用を示した。

Confidential

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性を評価した試験

STN1013900 点眼液の安全性の評価は、健康成人を対象とした外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) 並びに外国第 I 相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104)、開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした国内第 II 相用量設定試験 (AR-13324-CS208)、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした国内第III相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) 及び国内第III相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT)、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）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症を対象とした国内第III相長期投与試験 (101390002LT) の結果に基づき実施した。ただし、健康成人を対象とした外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) 並びに外国第 I 相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104) の安全性については 2.5.5.3.1 に記載した。

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

表 2.5.5.1-1. 安全性を評価した臨床試験の一覧

試験名 （治験実施計画書番号）	デザイン （実施国）	対象 （人種）	治験使用薬 （用法用量）	安全性解析対象集団
外国第 I 相 PK（反復投与）試験 （AR-13324-CS103）	非遮蔽、反復投与、単施設、並行群間比較試験 （アメリカ）	健康成人 （日系アメリカ人）	0.02% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午前）、両眼点眼 0.04% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午前）、両眼点眼	24 例
外国第 I 相単回及び反復投与試験 （AR-13324-CS104）	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験 （アメリカ）	健康成人 （アメリカ国内の日本人／日系アメリカ人）	0.02% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午前）、両眼点眼 0.04% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午前）、両眼点眼 プラセボ点眼液 1 回 1 滴、QD（午前）、両眼点眼	25 例
国内第 II 相用量設定試験 （AR-13324-CS208）	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験 （日本）	OAG 又は OHT	0.01% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼 0.02% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼 0.04% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼 プラセボ点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼	215 例

Confidential

試験名 （治験実施計画書番号）	デザイン （実施国）	対象 （人種）	治験使用薬 （用法用量）	安全性解析対象集団
国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 （AR-13324-CS305）	単遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験 （日本）	POAG 又は OHT	0.02% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼 ※午前中：プラセボ点眼液を両眼点眼 0.4%リパスジル塩酸塩水和物点眼液 1 回 1 滴、BID（午前及び午後）、両眼点眼	245 例
国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 （101390001LT）	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験 （日本）	POAG 又は OHT	0.02% STN1013900 点眼液＋0.005%ラタノプロスト点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼 プラセボ点眼液＋0.005%ラタノプロスト点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼	246 例
国内第Ⅲ相長期投与試験 （101390002LT）	非遮蔽、無作為化、多施設共同試験 （日本）	OAG 又は OHT	0.02% STN1013900 点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼 0.005%ラタノプロスト点眼液 1 回 1 滴、QD（午後）、両眼点眼 0.5%チモロール点眼液 1 回 1 滴、BID（午前及び午後）、両眼点眼	260 例

表 2.5.5.1-2. 併合解析の集計方法

併合解析		集団	使用データ（投与期間）
1	国内第Ⅱ相用量設定試験（AR-13324-CS208） 国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験（AR-13324-CS305） 国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験（101390001LT）	プラセボ群	AR-13324-CS208 試験（4 週間）
		STN1013900 併合群	AR-13324-CS208 試験（4 週間）* AR-13324-CS305 試験（4 週間）
		リパスジル群	AR-13324-CS305 試験（4 週間）
		ラタノプロスト群	101390001LT 試験（4 週間）
		STN1013900 及びラタノプロスト併用群	101390001LT 試験（4 週間）
2	国内第Ⅱ相用量設定試験（AR-13324-CS208） 国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験（AR-13324-CS305） 国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験（101390001LT） 国内第Ⅲ相長期投与試験（101390002LT）	STN1013900 併合群	AR-13324-CS208 試験（4 週間）* AR-13324-CS305 試験（4 週間） 101390002LT 試験 SNT1010139 群（グループ 1**、グループ 2**）（52 週間）
		STN1013900 及びラタノプロスト併用群	101390001LT 試験（4 週間） 101390002LT 試験 ラタノプロスト併用群（グループ 3**）（52 週間）
		STN1013900 及びチモロール併用群	101390002LT 試験チモロール併用群（グループ 4**）（52 週間）

* AR-13324-CS208 試験において、0.02% STN1013900 点眼液群のみ併合した。

Confidential

** 101390002LT 試験において、グループ 1（コホート 1）及びグループ 2 は、0.02% STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）両眼に点眼、グループ 3 は、0.02% STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）及び 0.005%ラタノプロスト点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）両眼に点眼、グループ 4 は、0.02% STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）及び 0.5%チモロール点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時±1 時間、21 時±1 時間）両眼に点眼した。

2.5.5.2 安全性の評価方法

STN1013900 点眼液の安全性は、外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) 及び外国第 I 相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104) においては、眼症状／有害事象、最高矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査、散瞳下眼底検査、バイタルサイン、心電図（12 誘導）、臨床検査及び妊娠検査を、国内第 II 相用量設定試験 (AR-13324-CS208) においては、眼症状／有害事象、ベースライン時の VFQ-25、最高矯正視力、ベースライン時の CS 検査、細隙灯顕微鏡検査、散瞳下眼底検査、心拍数、血圧及び臨床検査、妊娠検査を、国内第III相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) においては、眼局所及び全身性の有害事象、最高矯正視力、細隙灯顕微鏡検査、散瞳下眼底検査、心拍数、血圧及び妊娠検査を、国内第III相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) においては、有害事象、血圧・脈拍数及び眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査）を、国内第III相長期投与試験 (101390002LT) においては、有害事象、臨床検査、血圧・脈拍数、眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査、視野検査）を観察項目として評価した。また、過去に実施された STN1013900 点眼液の外国第III相試験（AR-13324-CS301、AR-13324-CS302、AR-13324-CS303 及び AR-13324-CS304）及び外国第III相観察研究 (AR-13324-OBS01) の結果から、長期に投与する 101390002LT 試験においては、投与期間中に渦巻き角膜の所見が認められた被験者は、追加で VFQ-25 質問票、眼科的検査（視力検査及びコントラスト感度検査）、渦巻き角膜のグレード分類及び位置を観察項目として評価した。

有害事象は、治験使用薬の初回投与から治験使用薬の最終投与 30 日後までに被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候とした。いずれの試験においても、治験使用薬との因果関係「関連あり」「関連があるかもしれない」と判断されたものを副作用とした。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 健康成人を対象とした試験

2 世代以内の日系アメリカ人の健康成人を対象として実施した外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) における投与中に発現した有害事象は 27 件で、100%（24/24 例）で認められ、すべて軽度であった。そのうち、ほとんどが眼の有害事象（26 件）で、結膜充血は全被験者で認められたが、結膜充血以外の事象はほとんど報告されなかった。また、眼の有害事象はすべて治験使用薬に関連あり又は治験使用薬に関連があるかもしれないと判定された。眼以外の

1 件（上気道感染）については、治験使用薬との関連はなしと判定された。重篤な有害事象は報告されず、被験者の死亡又は治験の中止に至った有害事象はなかった。

2 世代以内のアメリカ在住の日本人及び日系アメリカ人の健康成人を対象として実施した外国第 I 相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104) における投与中に発現した有害事象は 51 件で、88.0%（22/25 例）で認められ、ほとんどが軽度であった。そのうち、ほとんどが眼の有害事象（45 件）で、最も多く報告された事象は結膜充血であり、結膜充血以外の眼の有害事象はほとんど報告されなかった。また、眼の有害事象は、プラセボ群で発現した事象を除き、ほとんどが治験使用薬に関連ありと判断された。治験使用薬に関連する眼以外の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は報告されず、被験者の死亡又は治験の中止に至った有害事象はなかった。

2.5.5.3.2 患者を対象とした試験

（1） 短期投与試験（併合解析 1）

短期投与試験（併合解析 1）の有害事象の発現割合は、プラセボ群 9.1%（5/55 例）、STN1013900 群 56.8%（100/176 例）、リパスジル群 69.1%（85/123 例）、ラタノプロスト群 21.0%（26/124 例）、STN1013900 及びラタノプロスト併用群 64.8%（79/122 例）であった。STN1013900 群の有害事象の発現割合は、プラセボ群又はラタノプロスト群と比較して、高いものの、リパスジル群と比較し大きな差異はなかった。また、STN1013900 及びラタノプロスト併用群の有害事象の発現割合は、ラタノプロスト群よりも高いものの、STN1013900 群と比較し大きな差異はなく、併用による増悪は生じないと考えられた。事象ごとの発現割合及び重症度についても、STN1013900 群と、STN1013900 及びラタノプロスト併用群で大きな違いはなかった。

短期投与試験（併合解析 1）の副作用の発現割合は、プラセボ群 3.6%（2/55 例）、STN1013900 群 52.8%（93/176 名）、リパスジル群 65.9%（81/123 例）、ラタノプロスト群 8.1%（10/124 例）、STN1013900 及びラタノプロスト併用群 61.5%（75/122 例）であった。STN1013900 群の副作用の発現割合は、プラセボ群又はラタノプロスト群と比較して、高いものの、リパスジル群と比較し大きな差異はなかった。また、STN1013900 及びラタノプロスト併用群の副作用の発現割合は、ラタノプロスト群よりも高いものの、STN1013900 群と比較し大きな差異はなく、併用による増悪は生じないと考えられた。事象ごとの発現割合及び重症度についても、STN1013900 群と、STN1013900 及びラタノプロスト併用群で大きな違いはなかった。

（2） 長期投与試験

各グループにおける有害事象の発現割合は、グループ 1 で 100%（67/67 例）、グループ 2 で 93.5%（58/62 例）、グループ 3 で 96.9%（63/65 例）、グループ 4 で 90.9%（60/66 例）であった。STN1013900 点眼液単剤を使用したグループ 1 及びグループ 2 とラタノプロストと併用したグループ 3 及びチモロールと併用したグループ 4 の有害事象の発現割合に、大きな差異は認めなかった。事象ごとの発現割合及び重症度についても、各グループで大きな違いはなかった。

各グループにおける副作用の発現割合は、グループ 1 で 91%（61/67 例）、グループ 2 で 83.9%（52/62 例）、グループ 3 で 83.1%（54/65 例）、グループ 4 で 80.3%（53/66 例）であった。STN1013900 点眼液単剤を使用したグループ 1 及びグループ 2 とラタノプロストと併用したグループ 3 及びチモロールと併用したグループ 4 の副作用の発現割合に、大きな差異は認めなかった。事象ごとの発現割合及び重症度についても、各グループで大きな違いはなかった。

2.5.5.3.3 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.1 死亡又は重篤な有害事象

安全性を評価した 6 試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、AR-13324-CS208、AR-13324-CS305、101390001LT 及び 101390002LT）の内、国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) の 0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) 群において「誤嚥性肺炎」による死亡が 1 例認められたが、治験使用薬との因果関係は否定された。その他の試験では、死亡例は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象は、国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) のリパスジル群において、「肺炎」が 1 例、「多形紅斑」が 1 例認められたが、いずれも治験使用薬との因果関係は否定された。国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) において、「脂肪腫」、「うっ血性心不全」、「腸ヘルニア」、「リンパ腫」、「尿路感染」、「硬膜下血腫」、「外傷性くも膜下出血」、「慢性副鼻腔炎」が計 7 例（8 事象）に認められたが、いずれも治験使用薬との因果関係は否定された。その他の試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、101390001LT 及び AR-13324-CS208）では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.3.2 その他の重要な有害事象

中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」とした。安全性を評価した 6 試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、AR-13324-CS208、AR-13324-CS305、101390001LT 及び 101390002LT）において、国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) では、中止に至った有害事象は 2.8%（6/215 例）に認められ、「結膜充血」が 1.9%（4/215 例）、「点状表層角膜炎」が 0.5%（1/215 例）、「浮動性めまい」が 0.5%（1/215 例）であった。「浮動性めまい」については、治験使用薬との因果関係はなしと判断された。国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) では、中止に至った有害事象は 2.0%（5/245 例）に認められ、STN1013900 群（2/122 例）で「眼瞼炎」、「結膜浮腫」、「眼瞼浮腫」、「結膜充血」が各 0.8%（1/122 例）、リパスジル群（3/123 例）で「結膜炎」、「結膜充血」、「肺炎」が各 0.8%（1/123 例）であり、「肺炎」については、治験使用薬との因果関係はなしと判断された。なお、副作用と判断されたすべての事象は、治験期間中に発現後約 2 週間以内に回復した。国内第III相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、中止に至った有害事象は 0.8%（2/246 例）に認められ、すべて STN1013900 群であり、「眼瞼炎」及び「COVID-19」が各 0.4%（1/246 例）であった。「COVID-19」については、治験使用薬との因果関係はなしと判断された。国内第III相長期投与試験 (101390002LT) では、中止に至った有害事象は 34.2%（89/260 例）に認められ、PT 別の割合が高

Confidential

かったものは、「アレルギー性結膜炎」が 16.2%（42/260 例）、「渦巻き角膜」が 8.1%（21/260 例）、「結膜充血」が 4.2%（11/260 例）であった。なお、中止に至った「アレルギー及び炎症関連の眼障害」は 18.8%（49/260 例）であり、国内第III相長期投与試験 (101390002LT) の主要な中止原因であった。その他の試験（AR-13324-CS103 及び AR-13324-CS104）では、中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.4 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.3.4.1 短期投与試験（併合解析 1）

短期投与試験（併合解析 1）にて、比較的よく見られる有害事象（発現割合 5%以上）は、STN1013900 群では「結膜充血」49.4%（87/176 例）、「眼刺激」6.8%（12/176 例）、「結膜出血」5.1%（9/176 例）であったが、中等度であった「結膜充血」の 2 例を除き、すべて軽度であった。また、比較的よく見られる副作用（発現割合 5%以上）は、STN1013900 群では「結膜充血」48.3%（85/176 例）、「眼刺激」6.8%（12/176 例）であった。（2.7.4 表 2.7.4.2-1.及び表 2.7.4.2-2.）

2.5.5.3.4.2 長期投与試験（101390002LT）

長期投与試験にて、比較的よく見られる有害事象（発現割合 5%以上）は、「結膜充血」62.7%（163/260 例）、「渦巻き角膜」42.3%（110/260 例）、「アレルギー性結膜炎」28.8%（75/260 例）、「結膜出血」20.0%（52/260 例）、「眼刺激」10.0%（26/260 例）、「霧視」9.6%（25/260 例）、「視力低下」8.8%（23/260 例）、「免疫反応」7.7%（20/260 例）、「眼瞼炎」6.5%（17/260 例）、「眼そう痒症」6.2%（16/260 例）、「流涙増加」5.8%（15/260 例）、「点状角膜炎」5.4%（14/260 例）であった。（2.7.4 表 2.7.4.2-3.）

高度と判断された有害事象は、1.2%（3/260 例）に認められ、「誤嚥性肺炎」0.4%（1/260 例）、「アデノウイルス結膜炎」0.4%（1/260 例）、「硬膜下血腫」、「外傷性くも膜下出血」0.4%（1/260 例）であった。いずれも治験使用薬との因果関係なしと判断された。「誤嚥性肺炎」（治験中止後に死亡）を除き、いずれも軽快又は回復した。

中等度と判断された有害事象は、17.3%（45/260 例）に認められた。中等度と判断された副作用は、12.3%（32/260 例）に認められ、「アレルギー性結膜炎」5.4%（14/260 例）、「結膜充血」3.5%（9/260 例）、「渦巻き角膜」1.5%（4/260 例）、「霧視」1.5%（4/260 例）、「結膜炎」1.2%（3/260 例）、「流涙増加」0.8%（2/260 例）、「視力低下」0.8%（2/260 例）、「眼瞼炎」0.4%（1/260 例）、「アレルギー性眼瞼炎」0.4%（1/260 例）、「眼瞼そう痒症」0.4%（1/260 例）であり、いずれも回復又は軽快した。

また、比較的よく見られる副作用（発現割合 5%以上）は、「結膜充血」61.5%（160/260 例）、「渦巻き角膜」42.3%（110/260 例）、「アレルギー性結膜炎」25.0%（65/260 例）、「眼

刺激」9.6%（25/260 例）、「結膜出血」8.8%（23/260 例）、「霧視」8.8%（23/260 例）、「視力低下」7.3%（19/260 例）、「眼そう痒症」5.8%（15/260 例）であった。（2.7.4 表 2.7.4.2-4.）

2.5.5.3.4.3 比較的よく見られる有害事象の分析

短期投与試験（併合解析 1）及び長期投与試験で最も発現割合が高かった有害事象は「結膜充血」であった。また、短期投与試験（併合解析 1）の STN1013900 群と比較し、長期投与試験で発現割合が 20%以上高い有害事象は、「渦巻き角膜」、「アレルギー性結膜炎」であった。

短期投与試験（併合解析 1）及び長期投与試験で最も有害事象の発現割合が高かった「結膜充血」について、2.5.5.3.4.4 にて考察した。また、渦巻き角膜及びアレルギー性結膜炎については、注目すべき有害事象として「2.5.5.3.5 注目すべき有害事象」にて考察した。

2.5.5.3.4.4 結膜充血

（1） 短期投与試験（併合解析 1）

「結膜充血」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.8%（1/55 例）、STN1013900 群 49.4%（87/176 例）であり、副作用の発現割合は、プラセボ群 1.8%（1/55 例）、STN1013900 群 48.3%（85/176 例）であった。有害事象における「結膜充血」の重症度はプラセボ群ではすべて軽度、STN1013900 群ではほとんどが軽度であり（軽度：85 例、中等度：2 例）、高度と判断されたものはなかった。プラセボ群及び STN1013900 群のいずれにおいても、すべて回復した。また、「結膜充血」により中止に至った症例はプラセボ群では 0 例、STN1013900 群では 1 例であった。

（2） 長期投与試験 (101390002LT)

「結膜充血」の有害事象の発現割合は、62.7%（163/260 例）であり、副作用の発現割合は、61.5%（160/260 例）であった。有害事象における「結膜充血」の重症度はほとんどが軽度であり（軽度：154 例、中等度：9 例）、高度と判断されたものはなかった。「結膜充血」が原因で中止に至った症例の割合は、4.2%（11/260 例）であった。追跡不能例 1 例（軽度）を除き、いずれも軽快又は回復した。

「結膜充血」の初発発現の時期別集計では、投与開始から 30 日までの発現割合が最も高かった。また、投与期間の延長に伴って「結膜充血」の発現割合が高くなる傾向はなかった。

（3） 結膜充血に関する考察

「結膜充血」は、短期投与試験（併合解析 1）及び長期投与試験 (101390002LT) ともに有害事象及び副作用の発現割合は高かったが、有害事象における重症度はほとんどが軽度であり、追跡不能例 1 例（軽度）を除き、いずれも軽快又は回復した。また、「結膜充血」が原因で中止に至

Confidential

った症例は少なかった。長期投与試験 (101390002LT) においては、「結膜充血」の初発発現の時期別集計では、投与開始から 30 日までの発現割合が最も高く、投与期間の延長に伴って「結膜充血」の発現割合が高くなる傾向はなかった。

これらの結果から、本剤を使用する上で臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

2.5.5.3.5 注目すべき有害事象

短期投与試験（併合解析 1）と比較し、長期投与試験で特に発現割合の上昇が認められた「渦巻き角膜」及び「アレルギー性結膜炎」に注目し、長期投与試験の結果について示し考察した。

なお、長期投与試験において、渦巻き角膜の所見が認められた被験者は、規定の検査・観察に加えて、追加観察 (Sub Study) を実施した。追加観察では、被験者は VFQ-25 質問票による評価、BCVA 測定、コントラスト感度検査、渦巻き角膜のグレード分類及び位置の評価を受けた。

2.5.5.3.5.1 渦巻き角膜

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) における「渦巻き角膜」の発現割合は、有害事象及び副作用のいずれも 42.3%（110/260 例）であった。有害事象における「渦巻き角膜」の重症度は、ほとんどが軽度であり（軽度：106 例、中等度：4 例）、高度と判断されたものはなかった。「渦巻き角膜」が原因で中止に至った症例の割合は、8.1%（21/260 例）であったが、転居による追跡不能例 1 例（軽度、未回復）を除き、全例、軽快又は回復した。

（1） 追加観察 (Sub Study) における安全性評価

1） National Eye Institute Visual Function Questionnaire (VFQ-25)

日本人にて推奨される 7-subscale composite[14]について、「渦巻き角膜」の発現時の来院 (OBS Visit 1) 時点で、被験者 110 例の Visit 3（ベースライン）からの変化量の平均値は、-1.19 であった。また、「渦巻き角膜」の消失／安定後の最終来院 (OBS Final Visit) 時点で、被験者 110 例の OBS Visit 1 からの変化量の平均値は、0.52 であった。

白内障手術前後の VFQ-25 スコアの変化量を検討した参考文献において、対照群（無手術群）の VFQ-25 スコアの変化量は、5.00 程度[14]であった。本試験における VFQ-25 スコアの変化量は、Visit 3（ベースライン）から OBS Final Visit への平均変化量のいずれにおいても 7-subscale composite スコアを含む全ての項目で参考文献の対照群（無手術群）と同程度又はそれ以下であることから、これらの変化は臨床的に意義がないと考えられた。

2） 最高矯正視力検査

最高矯正視力が LogMAR 視力で 3 ライン以上変化することを臨床的に意義のある程度の変化と定義した。

「渦巻き角膜」の発現時の来院 (OBS Visit 1) 時点で 215 眼の Visit 3 からの変化量の平均値は -0.09、LogMAR 視力で 0.04 であり、臨床的に意義のある程度の変化は認められなかった。「渦巻き角膜」の消失／安定後の最終来院 (OBS Final Visit) 時点で 215 眼の OBS Visit 1 からの変化量の平均値は 0.04、LogMAR 視力で-0.02 であり、臨床的に意義のある程度の変化は認められなかった。

なお、「渦巻き角膜」を発現した最終来院 (OBS Final Visit) 時点の 215 眼について、Visit 3 から LogMAR 視力で 3 ライン以上変化した割合は 0%（0/215 眼）であり、全症例で「渦巻き角膜」の発現及び消失／安定に伴う最高矯正視力の臨床的に意義のある程度の変化は認められなかった。

関連する有害事象として、「視力低下」が 8.8%（23/260 例）に認められ、ほとんどが治験使用薬との因果関係はありと判断されたが、ほとんどが軽度であり（軽度：21 例、中等度：2 例）、高度と判断されたものはなく、治験担当医師が治験使用薬との因果関係なしと判断（白内障と関連ありと判断）した 1 例を除き、全例回復に至った。

3) コントラスト感度検査

0.3 log 以上の変化を臨床的に意義のあるコントラスト感度の悪化と定義した[15]。

「渦巻き角膜」の発現時の来院 (OBS Visit 1) 時点で 213 眼の Visit 3 からの変化量の平均値は、3 cycles/degree において-0.048、6 cycles/degree において-0.030、12 cycles/degree において -0.061、18 cycles/degree において-0.011 であり、臨床的に意義のある程度の変化はなかった。「渦巻き角膜」の消失／安定後の最終来院時点の 213 眼について、OBS Visit 1 からの変化量の平均値は、3 cycles/degree において 0.056、6 cycles/degree において 0.082、12 cycles/degree において 0.086、18 cycles/degree において 0.068 であり、臨床的に意義のある程度の変化はなかった。したがって、「渦巻き角膜」の消失/安定化は、コントラスト感度の臨床的に意義のある変化には関連していなかった。

「渦巻き角膜」を発現した消失／安定後の最終来院時点の 215 眼について、Visit 3 から 0.3 log 以上悪化した割合は、3 cycles/degree において 10.7%（23/215 眼）、6 cycles/degree において 6.5%（14/215 眼）、12 cycles/degree において 15.8%（34/215 眼）、18 cycles/degree において 12.1%（26/215 眼）であり、ほとんどの症例で「渦巻き角膜」の発現及び消失／安定に伴うコントラスト感度の悪化は認められなかった。

関連する有害事象として、「視覚コントラスト感度低下」が 5 例に認められ治験使用薬との因果関係はありと判断されたが、いずれも重症度は軽度で、回復した。

4) 細隙灯顕微鏡検査に基づく角膜沈着物（渦巻き角膜）のグレード分類

OBS Visit 1 時点の 215 眼について、平均グレードは 1.6 であった。「渦巻き角膜」の消失／安定後の最終来院時点の 215 眼について、OBS Visit 1 からの変化量の平均値は-1.3 であり、改善が認められた。

また、「渦巻き角膜」の発現時及び消失/安定化時、「渦巻き角膜」は多くで視軸への関与がなかった。

5) 渦巻き角膜の位置（深さと幅）の評価

OBS Visit 1 以降消失／安定後の最終来院まで、「渦巻き角膜」発現の深さは、ほとんどの症例で最表面の上皮（上皮直下を含む）のみであった。また、OBS Visit 1 以降消失／安定後の最終来院まで、「渦巻き角膜」発現の幅において、中央部を含む症例は最大で半数程度で、特定の部位に発現する傾向はなかった。

(2) 発現開始又は最終投与から渦巻き角膜消失／安定までの時間

「渦巻き角膜」の治験使用薬の投与開始から発現までの日数は平均 128.6 日、発現開始から回復に至る日数は平均 286.6 日、最終投与から回復に至るまでの日数は平均 166.0 日であった。

(3) 渦巻き角膜に関する考察

「渦巻き角膜」の有害事象及び副作用ともに、短期投与試験（併合解析 1）と比較し、長期投与試験 (101390002LT) で多く認められたが、長期投与試験 (101390002LT) の有害事象における重症度はいずれもほとんどが軽度であり、高度と判断されたものはなかった。また、「渦巻き角膜」が原因で中止に至った症例は 8.1%（21/260 例）であった。1 例を除き、軽快又は回復したことから、必要に応じて本剤の休薬又は中止することにより回復又は軽快する可逆性の事象であることを確認した。

長期投与試験 (101390002LT) においては、「渦巻き角膜」の初発発現の時期別集計では、投与開始から 91～180 日で発現割合が最大となった。181 日以降、発現割合は減少し、投与期間の延長に伴って「渦巻き角膜」の発現割合が高くなる傾向はなかった。

長期投与試験 (101390002LT) で実施した追加観察 (Sub Study) における安全性評価では、VFQ-25 スコア、最高矯正視力検査及びコントラスト感度検査それぞれについて、Visit 3（ベースライン）時点から「渦巻き角膜」の OBS Visit 1 時点の平均変化量及び OBS Visit 1 時点から「渦巻き角膜」の消失／安定後の OBS Final Visit 時点の平均変化量において、「渦巻き角膜」の発現及び消失／安定に伴う臨床的に意義のある程度の変化は認められなかった。また、OBS Final Visit 時点の細隙灯顕微鏡検査に基づく角膜沈着物のグレード評価において、OBS Visit 1 からの変化量の平均値は、-1.3 であり、改善が認められた。「渦巻き角膜」の位置（深さと幅）の評価において、OBS Visit 1 以降消失／安定後の最終来院まで、「渦巻き角膜」の発現の深さは、

ほとんどの症例で最表面の上皮（上皮直下を含む）のみであり、幅において、中央部を含む症例は最大で半数程度で特定の部位に発現する傾向はなかった。また、「渦巻き角膜」の発現時及び消失/安定化時、「渦巻き角膜」は多くで視軸への関与がなかった。したがって、「渦巻き角膜」が視機能へ影響している可能性は低いと考えられた。

これらの結果から、本剤を使用する上で臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

2.5.5.3.5.2 アレルギー性結膜炎

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) における「アレルギー性結膜炎」の有害事象の発現割合は、28.8%（75/260 例）であり、副作用の発現割合は 25.0%（65/260 例）であった。有害事象における「アレルギー性結膜炎」の重症度はほとんどが軽度であり（軽度：61 例、中等度：14 例）、高度と判断されたものはなかった。「アレルギー性結膜炎」が原因で中止に至った症例の割合は、16.2%（42/260 例）であり、いずれも回復した。

(1) アレルギー性結膜炎に関する考察

「アレルギー性結膜炎」の有害事象及び副作用ともに、短期投与試験（併合解析 1）と比較し、長期投与試験 (101390002LT) で多く認められたが、長期投与試験 (101390002LT) の有害事象における重症度はほとんどが軽度であり、高度と判断されたものはなかった。また、「アレルギー性結膜炎」が原因で中止に至った症例は 16.2%（42/260 例）であったが、いずれも回復した。

長期投与試験 (101390002LT) においては、「アレルギー性結膜炎」の初発発現の時期別集計では、投与開始から 31～90 日で発現割合が最大となった。181 日以降、発現割合は減少し、投与期間の延長に伴って「アレルギー性結膜炎」の発現割合が高くなる傾向はなかった。

これらの結果から、本剤を使用する上で臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。

2.5.5.3.6 特別な患者集団における安全性

2.5.5.3.6.1 高齢者、小児

併合解析 2 における STN1013900 群の年齢別の有害事象の発現割合は、65 歳未満で 76.4%（110/144 例）、65 歳以上で 71.4%（115/161 例）、副作用の発現割合は 65 歳未満で 72.2%（104/144 例）、65 歳以上で 63.4%（102/161 例）であった。いずれかの年齢で 5%以上認められた有害事象は、「結膜充血」65 歳未満 60.4%（87/144 例）及び 65 歳以上 49.1%（79/161 例）、「渦巻き角膜」65 歳未満 16.0%（23/144 例）及び 65 歳以上 24.2%（39/161 例）、「アレルギー性結膜炎」65 歳未満 16.7%（24/144 例）及び 65 歳以上 15.5%（25/161 例）、「結膜出血」65 歳未満 14.6%（21/144 例）及び 65 歳以上 10.6%（17/161 例）、「眼刺激」65 歳未満 9.7%（14/144 例）及び 65 歳以上 5.6%（9/161 例）、「霧視」65 歳未満 3.5%（5/144 例）及び 65 歳以上 7.5%

（12/161 例）、「視力低下」65 歳未満 4.2%（6/144 例）及び 65 歳以上 6.8%（11/161 例）、「眼瞼炎」65 歳未満 2.8%（4/144 例）及び 65 歳以上 6.8%（11/161 例）であった。

以上より、年齢による STN1013900 点眼液の安全性に大きな問題はないと考えられた。

なお、小児は組入れておらず、安全性に関する情報は得られていない。

2.5.5.3.6.2　　妊婦・授乳婦

STN1013900 点眼液の臨床開発においては、妊婦、授乳婦、妊娠の可能性のある女性は選択・除外基準により除外したため、妊娠及び授乳時の安全性に関する情報は得られていない。

2.5.5.3.7　　過量投与時の安全性

本項に該当する事象は報告されていない。

2.5.5.3.8　　有害事象の予防・軽減・管理方法

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

2.5.5.3.9　　薬物相互作用

短期投与試験（併合解析 1）において、STN1013900 及びラタノプロスト併用群の有害事象及び副作用の発現割合は、ラタノプロスト群よりも高いものの、STN1013900 群と比較し大きな差異はなく、併用による増悪は生じないと考えられた。事象ごとの発現割合及び重症度についても、各群で大きな違いはなかった。

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) において、各グループにおける有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ、グループ 1 で 100%（67/67 例）及び 91%（61/67 例）、グループ 2 で 93.5%（58/62 例）及び 83.9%（52/62 例）、グループ 3 で 96.9%（63/65 例）及び 83.1%（54/65 例）、グループ 4 で 90.9%（60/66 例）及び 80.3%（53/66 例）であり、STN1013900 点眼液単剤を使用したグループ 1 及びグループ 2 とラタノプロストと併用したグループ 3 及びチモロールと併用したグループ 4 の有害事象及び副作用の発現割合に、大きな差異は認めず、STN1013900 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液の併用に特段の懸念はないと考えられた。

2.5.5.4 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価を実施した4試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、AR-13324-CS208及び101390002LT）のうち、外国第Ⅰ相PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) 及び外国第Ⅰ相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104) では臨床的に意義があると判断された変化は認められず、関連する有害事象は報告されなかった。国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) において、1例（尿検査）を除き、臨床的に意義があると判断された変化は認められなかった。1例のみ尿検査が異常と判断された有害事象が認められたが、程度は軽度、非重篤、治験使用薬とはおそらく関連なしと判断され、治験期間中に回復した。国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) において、いずれのグループ、検査値においても、大きな変動は認められなかったが、臨床検査値の変動のうち、「血中尿酸増加」1例、「白血球数増加」1例、「高尿酸血症」1例が有害事象と判断された。程度はいずれも軽度であった。また、いずれも治験使用薬との因果関係はなしと判断された。

これらの結果から、本剤の臨床検査値の評価における安全性上の大きな問題はないと考えられた。

なお、国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) 及び国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) においては、安全性の評価項目に設定しなかった。

2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.5.1 血圧・脈拍数の評価

血圧・脈拍数の評価を実施した6試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、AR-13324-CS208、AR-13324-CS305、101390001LT及び101390002LT）において、2件を除き、臨床上問題となる変化は認められず、関連する有害事象は報告されなかった。

2.5.5.5.2 心電図

心電図の評価を実施した2試験（AR-13324-CS103及びAR-13324-CS104）において、臨床上問題となる変化は認められず、安全性に問題はなかった。

なお、国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)、国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305)、国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) 及び国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) においては、安全性の評価項目に設定しなかった。

2.5.5.6 眼科検査結果の評価

2.5.5.6.1 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査を実施した 6 試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、AR-13324-CS208、AR-13324-CS305、101390001LT 及び 101390002LT）において、もっとも多く認められた細隙灯顕微鏡検査所見は結膜充血であったが、いずれも結膜充血スコアは多くが+1 であった。結膜充血は、有害事象としてももっとも多く報告されたが、その重症度は軽度が多く、高度のものはなかった。

その他の細隙灯顕微鏡検査所見として眼瞼紅斑や結膜浮腫、前房セルやフレア、角膜浮腫、眼瞼浮腫等が認められたが、いずれもほとんどがスコア+1 であった。

2.5.5.6.2 視野検査

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) において、関連する有害事象として、「視野欠損」が 3 例に認められたが、いずれも重症度は軽度で、治験使用薬との因果関係はなしと判断された。1 例は、治験使用薬投与継続中に回復したが、2 例については、追跡調査不要と判断され、未回復にて終了した。

その他安全性を評価した試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、AR-13324-CS208、AR-13324-CS305 及び 101390001LT）においては、安全性の評価項目に設定しなかった。

2.5.5.6.3 眼底検査

散瞳下で眼底検査を実施した 6 試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、AR-13324-CS208、AR-13324-CS305、101390001LT 及び 101390002LT）において、緑内障性以外の眼底所見に関連する有害事象として、網膜出血 1 例 (AR-13324-CS104/プラセボ群)、網膜軟性白斑 1 例及び網膜裂孔 1 例 (AR-13324-CS208/0.04% STN1013900 群) が報告されたが、いずれも治験使用薬との因果関係は否定された。また、ベースラインからの C/D 比において、わずかな変化（最大 0.013）が認められた試験はあったが、国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) の視野欠損（2.5.5.6.2）を除き、関連する有害事象の報告はなかった。

2.5.5.6.4 最高矯正視力検査

最高矯正視力検査を実施した 6 試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、AR-13324-CS208、AR-13324-CS305、101390001LT 及び 101390002LT）のうち、LogMAR 視力で測定した第 I 相 2 試験（AR-13324-CS103 及び AR-13324-CS104）において、ベースラインからの最大変化量は、ほとんどの眼で 1 ライン未満であった。小数視力で測定した 4 試験（AR-13324-CS208、AR-13324-CS305、101390001LT 及び 101390002LT）における最高矯正視力のベースラインからの平均変化量はいずれの群においても -0.20 以下であった。

LogMAR 視力で 3 ライン以上最高矯正視力の低下した被験者は、国内第Ⅱ相用量設定試験(AR-13324-CS208) で 6 例、国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) で 3 例、国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) で 5 例、国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) で 25 例であった。関連する有害事象として視力低下が AR-13324-CS208 試験で 3 例、AR-13324-CS305 試験で 3 例、101390001LT 試験で 2 例、101390002LT 試験で 23 例に報告された。そのうち、7 例（AR-13324-CS208 試験：2 例、101390001LT 試験：1 例、101390002LT 試験：4 例）を除き、治験使用薬との因果関係ありと判断されたが、ほとんどが軽度で高度と判断されたものはなかった。第 I 相 2 試験（AR-13324-CS103 及び AR-13324-CS104）において、LogMAR 視力で 3 ラインを超える最高矯正視力の低下した被験者はいなかった。

2.5.5.7 安全性のまとめ

1. 治験使用薬との因果関係のある死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象はなかった。
2. 最も多く認められた有害事象は、「結膜充血」であったが、そのほとんどは軽度であり、追跡不能例 1 例（軽度）を除き、いずれも治験継続中又は治験中止/終了後に軽快又は回復した。中止に至った症例は少なかった。初発発現の時期別集計では、投与開始から 30 日までの発現割合が最も高く、投与期間の延長に伴って発現割合が高くなる傾向はなかった。これらのことから、「結膜充血」は、発現割合の高い有害事象であるものの、本剤の使用にあたり安全性上の問題はないと考えられた。
3. 「渦巻き角膜」の有害事象の発現割合は、短期投与試験と比較し、長期投与試験で高かったが、ほとんどが軽度であり、高度と判断されたものはなかった。中止に至った症例は、長期投与試験で全体の 8.1%（21/260 例）であったが、転居による追跡不能例 1 例を除き、全例、軽快又は回復し、可逆的な事象であることが確認された。初発発現の時期別集計では、投与開始から 91～180 日で発現割合が最大で、181 日以降、発現割合は減少し、投与期間の延長に伴って発現割合が高くなる傾向はなかった。さらに本事象の発現に伴う視機能への影響は認められなかった。これらの結果から、「渦巻き角膜」は、本剤の使用にあたり臨床上の問題はないと考えられた。
4. 「アレルギー性結膜炎」の有害事象の発現割合は、短期投与試験と比較し、長期投与試験で高かったが、ほとんどが軽度であり、高度と判断されたものはなかった。中止に至った症例は、長期投与試験で全体の 16.2%（42/260 例）であったが、いずれも回復した。初発発現の時期別集計では、投与開始から 31～90 日の発現割合が最も高く、181 日以降、発現割合は減少し、投与期間の延長に伴って発現割合が高くなる傾向はなかった。これらの結果から、「アレルギー性結膜炎」は、本剤の使用にあたり臨床上の問題はないと考えられた。
5. 長期投与試験において、0.02% STN1013900 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液並びに 0.5%チモロール点眼液の併用による有害事象及び副作用の発現割合に大きな差はなかっ

た。このことから、0.02% STN1013900 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液の併用による安全性上の特段の懸念はないと考えられた。

6. 短期投与試験及び長期投与試験において、0.02% STN1013900 点眼液群では、FP 作動薬で認められる色素沈着、多毛、上眼瞼溝深化や、β 遮断薬で認められる喘息発作の誘発、増悪等の呼吸器系、あるいは徐脈、心不全増悪等の心血管系の全身性の副作用はなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 1 日 1 回投与製剤である

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) において 1 日 1 回の STN1013900 点眼液の点眼で 0.005%ラタノプロスト点眼液に対する眼圧下降作用の相加効果が検証された。国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、STN1013900 点眼液単剤の 1 日 1 回点眼で、長期に渡る安定した眼圧下降作用が確認された。また、0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との併用においても、それぞれの薬剤に対する STN1013900 点眼液の 1 日 1 回点眼での相加効果が確認された。

また、外国第Ⅱ相試験 (AR-13324-CS204) では、STN1013900 点眼液の 1 日 1 回点眼で 24 時間にわたり安定した眼圧下降作用を有することが確認されている。

最小限の点眼回数（1 日 1 回）で、強力かつ長期間安定した眼圧下降作用を有することの臨床上のメリットは以下が挙げられる。

- 緑内障治療の課題の一つである、点眼アドヒアランス低下に対して有効である
- 既存の緑内障点眼治療（第一選択薬、第二選択薬及び配合点眼液）と STN1013900 点眼液との併用療法を検討するいずれの場合においても、点眼スケジュールを変更することなく治療強化が可能である

このように 1 日 1 回点眼で強力かつ長期間安定した眼圧下降作用を有することは、既存の第二選択薬では実現できていない特徴であり、緑内障治療上のアンメットニーズを満たし得る STN1013900 点眼液の最大のメリットである。

2.5.6.1.2 強力な眼圧下降作用を有する

2.5.6.1.2.1 既存の第二選択薬である 0.4%リパスジル点眼液（グラナテック®点眼液：1 日 2 回点眼）よりも、強力な眼圧下降作用を有する

既存の第二選択薬であり ROCK 阻害薬である 0.4%リパスジル点眼液（グラナテック®点眼液：1 日 2 回点眼）と ROCK/NET デュアル阻害薬である STN1013900 点眼液（1 日 1 回点眼）を比較

した国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) において、STN1013900 点眼液の 0.4%リパスジル点眼液に対する眼圧下降作用における優越性が検証された。投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean) は、STN1013900 群で 15.96 mmHg、リパスジル群で 17.71 mmHg であり統計的な有意差が確認され、その群間差（両側 95%信頼区間）は-1.74 (-2.17～-1.31) mmHg であった。すなわち、STN1013900 点眼液（1 日 1 回点眼）は、0.4%リパスジル点眼液（1 日 2 回点眼）よりも少ない点眼回数で、より強力な眼圧下降作用を有することが確認された。

また、外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS302 及び AR-13324-CS304）で眼圧下降作用における 0.5%チモロール点眼液との非劣性が検証されている。このことからも、STN1013900 点眼液は 1 日 1 回点眼で既存の第二選択薬よりも強力な眼圧下降作用を持ち、その効果は第一選択薬に劣らない程度である可能性が示唆される。

以上より、STN1013900 点眼液は第一選択薬が効果不十分又は使用できない場合に、1 日 1 回点眼で強力な眼圧下降作用を有する新しい治療選択肢として、緑内障治療上の価値があると考える。

2.5.6.1.2.2 他の緑内障治療薬との併用において強力な相加的眼圧下降作用を有する

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な POAG 又は OHT 患者において、0.005%ラタノプロスト点眼液と STN1013900 点眼液の併用群は 0.005%ラタノプロスト点眼液単剤群と比較して優れた眼圧下降作用を示し、0.005% ラタノプロスト点眼液に対する上乗せ効果が確認された。緑内障診療ガイドライン[8]では、FP 作動薬に 2 剤目を追加投与した場合の相加効果のメタアナリシスの結果として、β 遮断薬又は炭酸脱水酵素阻害薬の相加効果はいずれも-1～-1.5 mmHg 程度であったことが報告されているが、本試験で STN1013900 点眼液が 0.005%ラタノプロスト点眼液に対して確認された相加効果〔4 週の平均日中眼圧 (LS Mean) の群間差（両側 95%信頼区間）〕は-2.36 (-2.83～-1.88) mmHg であった。また、国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、STN1013900 点眼液と 0.005% ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との併用群は、STN1013900 点眼液単剤群と比較していずれも相加的な眼圧下降作用が確認され、その作用は長期的に安定していた。STN1013900 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との長期併用投与において、副作用の増強は認められなかった。

0.005%ラタノプロスト点眼液はぶどう膜強膜路の流出促進を作用機序とする薬剤であり、同様の作用機序を有するプロスタノイド受容体関連薬、α1 遮断薬及び α2 作動薬との併用においても、STN1013900 点眼液は相加的かつ長期的に安定した眼圧下降作用が期待できると考えられる。また、0.5%チモロール点眼液は房水産生抑制による眼圧下降作用機序を有する緑内障治療薬であり、同様の眼圧下降作用機序を有する β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬及び α2 作動薬との併用においても STN1013900 点眼液は相加的かつ長期的に安定した眼圧下降作用が期待できると考えられる。

以上より、STN1013900 点眼液は作用機序の異なる緑内障治療薬との併用において強力な相加的眼圧下降作用が期待でき、併用療法のアンメットニーズを満たす新たな選択肢を提供できると考える。

2.5.6.1.2.3 低ベースライン眼圧患者に対しても強力な眼圧下降作用を有する

ベースライン眼圧別の眼圧下降作用の比較結果から、比較的低眼圧の患者においても強力な眼圧下降作用を示すことが確認された（AR-13324-CS305 及び 101390001LT）。また、外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS302 及び AR-13324-CS304）では STN1013900 点眼液は低ベースライン眼圧患者において、0.5%チモロール点眼液に劣らない眼圧下降作用が確認された。

以上、比較的低眼圧の患者においても強力な眼圧下降作用を発揮できることから、日本人に多い正常眼圧緑内障患者に対しての新たな選択肢としても価値があると考えられる。

2.5.6.1.3 長期的に安定した眼圧下降作用が持続する

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、STN1013900 点眼液単剤治療群並びに、STN1013900 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との併用群の長期にわたる良好な眼圧下降作用が確認された。また、STN1013900 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との長期併用投与において、副作用の増強は認められず、単剤及び併用の長期使用における安全性に大きな問題がないことが確認された。また、低眼圧ベースライン患者を対象にした投与群において、長期的かつ安定的な STN1013900 点眼液の眼圧下降作用が確認された。

以上、STN1013900 点眼液は単剤及び併用において長期的に安定した眼圧下降作用を有することから、長期間の眼圧コントロールを必要とされる緑内障の治療に必要な要件を有していると考える。

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

FP 作動薬に特徴的な副作用として、眼局所の色素沈着、多毛、上眼瞼溝深化が知られているが、STN1013900 点眼液の長期投与においてこれらの副作用は認められなかった。β遮断薬の特徴的な副作用として喘息発作の誘発、増悪等の呼吸器系、あるいは徐脈、心不全増悪等の循環器系の全身性の副作用が問題とされるが、STN1013900 点眼液の長期投与においてこれらの副作用は認められなかった。したがって、STN1013900 点眼液は第一選択薬が効果不十分な場合又は使用できない場合に、FP 作動薬及びβ遮断薬に特徴的な副作用の懸念のない新たな治療の選択肢を提供できる。

2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 結膜充血

結膜充血はSTN1013900点眼液で最も高頻度に認められた有害事象である。発現割合は、併合解析1（短期投与試験）のSTN1013900群で49.4%（87/176例）で、長期投与試験(101390002LT)で62.7%（163/260例）であった。重症度はほとんどが軽度であった（併合解析1：軽度85例、中等度2例、高度0例、長期投与試験：軽度154例、中等度9例、高度0例）。結膜充血により中止に至った症例の割合は、併合解析1のSTN1013900群で0.6%（1/176例）、長期投与試験で4.2%（11/260例）であった。長期投与試験での追跡不能例1例（軽度）を除いた全例でSTN1013900点眼液の投与中又は投与中止/終了後に軽快又は回復した。

以上から、結膜充血は発現頻度の高い事象であるものの、STN1013900点眼液を使用するうえで問題となる可能性は低いと考えられた。

2.5.6.2.2 渦巻き角膜

渦巻き角膜は短期投与試験と比較して長期投与試験(101390002LT)で発現割合が上昇した有害事象である。発現割合は長期投与試験で42.3%（110/260例）であり、重症度はほとんどが軽度であった（軽度106例、中等度4例、高度0例）。渦巻き角膜により中止に至った症例の割合は、8.1%（21/260例）であった。転居による追跡不能例1例（軽度）を除いた全例でSTN1013900点眼液の投与中又は投与中止/終了後に軽快又は回復した。渦巻き角膜の初発発現の時期別集計では、投与開始から91～180日で発現割合が最大となり、181日以降は発現割合が減少した。渦巻き角膜の発現中又は発現前後のNational Eye Institute Visual Function Questionnaire (VFQ-25)、最高矯正視力、コントラスト感度、渦巻き角膜のグレード分類・位置を評価した結果、渦巻き角膜と視機能との関連は認めなかった。

以上、渦巻き角膜は長期投与試験で発現割合の上昇がみられたものの一定期間以降の発現割合は減少しており、視機能への影響を認めない可逆的な有害事象であることから、STN1013900点眼液を使用するうえで問題となる可能性は低いと考えられた。

2.5.6.2.3 アレルギー性結膜炎

アレルギー性結膜炎は短期投与試験と比較して長期投与試験(101390002LT)で発現割合が上昇した有害事象である。長期投与試験での発現割合は28.8%（75/260例）であり、重症度はほとんどが軽度であった（軽度61例、中等度14例、高度0例）。アレルギー性結膜炎により中止に至った症例の割合は、16.2%（42/260例）であった。全例がSTN1013900点眼液の投与中又は投与中止/終了後に回復した。アレルギー性結膜炎の初発発現の時期別集計では、投与開始から31～90日で発現割合が最大となり、181日以降は発現割合が減少した。

以上、アレルギー性結膜炎は長期投与試験で発現割合の上昇がみられたものの一定期間以降の発現割合は減少しており、可逆的な有害事象であることから、STN1013900 点眼液を使用するうえで問題となる可能性は低いと考えられた。

2.5.6.3 結論

STN1013900 点眼液は、眼圧下降剤として初の作用機序である ROCK 阻害作用及び NET 阻害作用の両方を有する緑内障治療薬である。ROCK/NET デュアル阻害による主要房水排出経路である線維柱帯を介した房水流出促進作用、房水産生抑制作用、EVP の下降作用、並びに代謝による ROCK 阻害活性のブースト効果により、1 日 1 回点眼で、長期間安定した眼圧下降作用を示し、既存の第二選択薬である 0.4%リパスジル点眼液（グラナテック®点眼液：1 日 2 回点眼）よりも強力な眼圧下降作用が確認された新規作用機序の薬剤である。

また、STN1013900 点眼液は、第一選択薬として広く使用されている 0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との併用療法において、いずれの組み合わせにおいても長期的に安定した相加的な眼圧下降作用が確認された。さらに、ベースライン眼圧別の眼圧下降作用の比較結果から、比較的低眼圧の緑内障患者においても強力な眼圧下降作用を発揮できることが確認された。

安全性面では本剤の点眼において、結膜充血、渦巻き角膜、アレルギー性結膜炎といった眼局所での有害事象の発現が認められたものの、重症度はほとんどが軽度であり、いずれも可逆性であることから、STN1013900 点眼液の治療上の問題となる可能性は低いと考えられる。一方、FP 作動薬の課題である虹彩や眼瞼周辺皮膚の色素沈着や睫毛異常伸長、上眼瞼溝深化 (DUES) といった容貌に変化が生じる副作用や、β 遮断薬の課題である呼吸器系（喘息発作の誘発・増悪）や心血管系（心不全、洞性徐脈などの増悪）などの全身性の副作用は STN1013900 点眼液では認めなかった。

緑内障の眼圧下降治療において、1 日 1 回点眼で、既存の第二選択薬よりも強力な眼圧下降作用を有し、既存薬において治療継続の妨げとなる容貌の変化や呼吸器系・心血管系の副作用がない薬剤は今までになかったことから、上記の特徴を有する STN1013900 点眼液は、臨床現場で第一選択薬に次ぐ重要な選択肢になり得ると考える。STN1013900 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との併用においては、相加的で長期にわたり安定した眼圧下降作用が確認され、安全性についても単剤投与時と比較して副作用の増強はなかったことから、併用による治療強化時にも有用な選択肢となり得る。また、本剤の用法が 1 日 1 回であることは、多剤併用療法時に点眼回数の増加を最小化でき、1 日の中での点眼スケジュールも維持可能であることから、緑内障治療の課題であるアドヒアランス低下に対しても臨床的に価値のある新薬である。

以上のことから、STN1013900 点眼液は臨床的意義が明確で、リスクに比してベネフィットが勝ると考えられることから、効能・効果を「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使

用できない場合：緑内障、高眼圧症」、用法・用量を「1回1滴、1日1回点眼する。」として製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.7 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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

(9) Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. Clinical Ophthalmology. 2014;8:1967-85.

(10) Tsai JC. A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. Ophthalmology. 2009 Nov;116(11 Suppl):S30-6.

(11) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm. Res. 1993;10(7):1093-5.

(12) Lee VH, Morimoto KW, Stratford RE Jr. Esterase distribution in the rabbit cornea and its implications in ocular drug bioavailability. Biopharm Drug Dispos. 1982;3:291-300.

(13) McCracken NW, Blain PG, Williams FM. Human xenobiotic metabolizing esterases in liver and blood. Biochem Pharmacol. 1993;46(7):1125-9.

(14) Suzukamo Y, Oshika T, Yuzawa M, Tokuda Y, Tomidokoro A, Oki K,et al.Psychometric properties of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Japanese version. Health and Quality of Life Outcomes. 2005;3:65.

(15) Tuan KM, Liang J.Improved contrast sensitivity and visual acuity after wavefront-guided laser in situ keratomileusis: in-depth statistical analysis. J Cataract Refract Surg. 2006;32(2):215-20.