目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 2

Confidential

表 2.7.1-1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
AR-13503	ネタルスジルの活性代謝物
PK	Pharmacokinetics（薬物動態学）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

各臨床試験で用いられた製剤における点眼液中ネタルスジルメシル酸塩濃度は、市販予定製剤と同一（ネタルスジルとして 0.2 mg/mL）、又は異なる濃度（ネタルスジルとして 0 mg/mL、0.1 mg/mL 及び 0.4 mg/mL）であった。[redacted] は各臨床試験製剤及び市販予定製剤[redacted]であった。

健康成人男女における安全性及び薬物動態試験として実施した第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) において、ネタルスジルは、点眼後生体内で加水分解され活性代謝物 AR-13503 を生成することから、血漿中ネタルスジル及び AR-13503 濃度を測定した。血漿中ネタルスジル及び AR-13503 濃度測定のために、LC-MS/MS を用いた定量法を開発した。ヒトブランク血漿 0.1 mL に標準溶液を添加し、液液抽出により前処理を行い、選択性、直線性、再現性、マトリックス効果、溶血血漿の影響、キャリーオーバー、バッチサイズ評価、凍結融解安定性、短期安定性、長期安定性、希釈妥当性、注入試料中安定性、再注入再現性及び標準原液安定性についてバリデーションを行い、いずれも評価基準を満たした。血漿中ネタルスジル及び AR-13503 の定量下限はそれぞれ 0.01 ng/mL とした。定量法バリデーションの結果を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2. ヒト血漿中ネタルスジル及び AR-13503 濃度定量法バリデーション結果（添付資料 5.3.1.4-1）

バリデーション項目	結果
選択性	個体別（6 例）のブランク血漿において、ネタルスジル、AR-13503 及びそれぞれの内標準物質[a]の保持時間付近に妨害ピークは認められなかった。
直線性 （重み付け：$1/x^2$）	ネタルスジル及び AR-13503：0.01–2.50 ng/mL
測定内再現性	ネタルスジル：真度（相対誤差）0.0%–18.0%（定量下限濃度）及び -6.0%–1.0%（定量下限濃度以外）、精度 3.5–7.2%（定量下限濃度）及び 1.5%–10.3%（定量下限濃度以外） AR-13503：真度（相対誤差）-3.7%–7.0%、精度 0.3%–6.1%

表 2.7.1-2. ヒト血漿中ネタルスジル及び AR-13503 濃度定量法バリデーション結果（添付資料 5.3.1.4-1）（続き）

バリデーション項目	結果
測定間再現性	ネタルスジル：真度（相対誤差）-2.7%–11.0%、精度 2.8%–9.5% AR-13503：真度（相対誤差）-1.3%–4.0%、精度 1.6%–6.0%
マトリックス効果	ネタルスジル：IS-Normalized MF 1.0488–1.0724、精度 8.4%–9.8% AR-13503：IS-Normalized MF 0.9709–1.0193、精度 2.3%–2.7%
溶血血漿の影響	ネタルスジル：影響はなかった。 AR-13503：影響はなかった。
キャリーオーバー	ネタルスジル：認められなかった。 AR-13503：認められなかった。 内標準物質：認められなかった。
バッチサイズ評価	127 本まで確認
凍結融解安定性	3 サイクル（凍結：-20°C 及び-70°C、融解：室温）
短期安定性	4 時間（室温）
長期安定性	41 日間（-20°C 及び-70°C）
希釈妥当性	20 及び 200 倍
注入試料中安定性	24 時間 (4°C)
再注入再現性	70 時間 (15°C)
標準原液安定性	6 時間（室温）及び 88 日間 (-20°C)

a：ネタルスジル及び AR-13503 の内標準物質として、それぞれ重水素標識化合物である AR-13508 及び AR-13507 を用いた。

Confidential

目次

2.7.2 臨床薬理試験 2
2.7.2.1 背景及び概観 2
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.4 特別な試験 6
2.7.2.5 付録 6

Confidential

表 2.7.2-1. 臨床薬理試験で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
AR-13503	ネタルスジルの活性代謝物
AR-13165	ネタルスジルのラセミ体
AR-13084	AR-13503 のラセミ体
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P450）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態学）
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治験薬処方の点眼液
S9	Submitochondrial fraction（サブミトコンドリア画分）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ネタルスジルは、生体内で加水分解され活性代謝物 AR-13503 を生成する。ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験として、ネタルスジル及び AR-13503 の蛋白結合、ネタルスジル及び AR-13503 の肝ミクロソーム並びに肝 S9 における代謝、ネタルスジルの摘出角膜及び血漿における代謝、ネタルスジル及び AR-13503 による薬物代謝酵素の阻害を評価した。

体内薬物動態を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。外国において、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。

表 2.7.2.1-1. 体内薬物動態を評価した臨床試験の一覧

試験名（治験実施計画書番号	デザイン	対象	被験薬及び対照薬	解析対象症例数	投与期間
外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103)	単一施設、非遮蔽、並行群間比較試験	健康成人（日系アメリカ人）	0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液 対照薬なし	24 例	8 日間

Confidential

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 蛋白結合

添付資料 4.2.2.3-3

ヒト血漿に 10、100 及び 1000 μmol/L のネタルスジル及び AR-13503 をそれぞれ添加し、限外ろ過法により血漿蛋白結合率を検討した。蛋白結合率を表 2.7.2.2-1 に示す。

ネタルスジルの血漿蛋白結合率は、いずれの濃度においても 97.3%より高い結合率を示した。一方、AR-13503 の血漿蛋白結合率は 60.7%–70.9%であり、ネタルスジルよりも低い血漿蛋白結合率を示した。

表 2.7.2.2-1. ネタルスジル及び AR-13503 の血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合率 (%)					
10 μmol/L		100 μmol/L		1000 μmol/L	
ネタルスジル	AR-13503	ネタルスジル	AR-13503	ネタルスジル	AR-13503
>97.3	60.7±1.2	>99.8	67.3±2.2	99.97±0.003	70.9±2.0

各値は平均値（3 例）又は平均値±標準誤差（3 例）

2.7.2.2.1.2 肝ミクロソームにおける代謝

添付資料 4.2.2.4-2

ヒト肝ミクロソーム（男女混合ロット）に 20 μmol/L のネタルスジル及び AR-13503 をそれぞれ添加し、37°C で 1 時間インキュベーション後、ネタルスジル及び AR-13503 濃度を測定することにより、ネタルスジル及び AR-13503 の代謝安定性を評価した。その結果、ネタルスジルを添加したときの肝ミクロソーム反応液中ネタルスジル濃度は 8.20 μmol/L まで低下し、反応液中には AR-13503 が検出され、その濃度は 7.49 μmol/L であったことから、ネタルスジルはヒト肝ミクロソームにおいて加水分解され AR-13503 に代謝されると考えられた。AR-13503 を添加したときの肝ミクロソーム反応液中 AR-13503 濃度は初濃度と同程度の値を示し、AR-13503 の代謝は認められなかった。

2.7.2.2.1.3 肝ミクロソーム及び肝 S9 における代謝

添付資料 4.2.2.4-2

ヒト肝ミクロソーム（男女混合ロット）及びヒト肝 S9 に 20 μmol/L のネタルスジルを添加後、それぞれ 37°C で 2 時間インキュベーションして、反応液中ネタルスジル及び AR-13503 濃度を測定した。その結果、ネタルスジルが時間とともに代謝されると同時に AR-13503 が生成し、インキュベーション後 2 時間におけるヒト肝ミクロソーム反応液中ネタルスジル及び AR-

13503 濃度はそれぞれ 4.17 μmol/L 及び 11.63 μmol/L、ヒト肝 S9 反応液中ネタルスジル及び AR-13503 濃度はそれぞれ 7.68 μmol/L 及び 9.41 μmol/L であった。

2.7.2.2.1.4 摘出角膜における代謝

添付資料 4.2.2.4-2

D-mannitol 含有ホウ酸緩衝液 (pH6.5) 中でヒト摘出角膜に 200 μmol/L のネタルスジルを添加後、37°C で 4 時間インキュベーションし、ネタルスジル濃度を評価した。その結果、ネタルスジルは時間とともに代謝され、インキュベーション開始後 4 時間の未変化体残存率は 60.5%であった

2.7.2.2.1.5 血漿における代謝

添付資料 4.2.2.4-2

ヒト血漿に 100 μmol/L のネタルスジルを添加し、37°C で 3 時間インキュベーションして、ネタルスジル濃度を測定した。その結果、ヒト血漿中の未変化体残存率は 88%を示し、ほとんど代謝されなかった。

2.7.2.2.1.6 薬物代謝酵素の阻害

添付資料 4.2.1.1-3

ヒト組換え CYP（CYP1A2、2C19、2C9、2D6 及び 3A4）及びこれら CYP の特異的基質に 10 μmol/L のネタルスジル、AR-13165（ネタルスジルのラセミ体）及び AR-13084（AR-13503 のラセミ体）をそれぞれ添加後インキュベートして、CYP 代謝活性に及ぼす影響を *in vitro* で評価した。その結果、ネタルスジル及び AR-13165 はすべての CYP 分子種に対し高い阻害活性を示し、AR-13084 は CYP2C19 及び 2D6 に対し高い阻害活性を示した。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 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。

点眼 1 日目において、0.02%群の血漿中ネタルスジル及び AR-13503 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%群の血漿中ネタル

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であった。血漿中 AR-13503 は、1 例の被験者の点眼後 3 時間でのみ定量 (0.0118 ng/mL) された以外、その他被験者におけるすべての測定時点において、定量下限未満であった。

点眼 8 日目において、0.02%群の血漿中ネタルスジル及び AR-13503 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であった。0.04%群の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であった。血漿中 AR-13503 は、3 例の被験者で定量され、それぞれ 0.011 ng/mL（点眼後 1 時間）、0.01–0.0136 ng/mL（点眼後 1、2 及び 3 時間）、並びに 0.01–0.014 ng/mL（点眼後 1、2 及び 3 時間）であった。これら 3 例の被験者以外はすべての測定時点において、定量下限未満であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 臨床薬理試験

日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、0.04% STN1013900 点眼液群の一部被験者において定量されたものの、それ以外の被験者及び測定時点において定量下限未満 (<0.01 ng/mL) 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。

2.7.2.3.2 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、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）[1]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[2][3]、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。

2.7.2.4 特別な試験

該当しない。

2.7.2.5 付録

該当しない。

Confidential

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 59
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 66
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 68
2.7.3.6 付録 71

Confidential

表 2.7.3-1. 臨床的有効性の概要で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
AE	Adverse Event（有害事象）
ANCOVA	Analysis of Covariance（共分散分析）
BCVA	Best Corrected Visual Acuity（最高矯正視力）
BID	Twice Daily（1 日 2 回）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CS	Contrast Sensitivity（コントラスト感度）
EVP	Episcleral Venous Pressure（上強膜静脈圧）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IOP	Intraocular Pressure（眼圧）
ITT	Intent-to-treat（治療意図の原理による解析対象集団）
IWRS	Interactive Web Response System（ウェブ自動応答システム）
LS	Least Squares（最小二乗、又は調整済み）
mmHg	Millimeters of Mercury（水銀柱ミリメートル）
MCMC	Monte-Carlo Markov Chain（マルコフ連鎖モンテカルロ）
NA	Not Applicable（非該当）
OAG	Open-angle glaucoma（開放隅角緑内障）
OH、OHT	Ocular Hypertension（高眼圧症）
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）
QD	Once Daily（1 日 1 回）
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）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

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。STN1013900点眼液の臨床試験は外国で多数実施されており、緑内障及び高眼圧症に対する眼圧下降剤（用法：1日1回、用量：0.02%）として、アメリカで2017年に（販売名：Rhopressa®）、ヨーロッパにおいても2019年に（販売名：Rhokiinsa®）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。

2.7.3.1.1 有効性を評価した試験

有効性を評価した試験の一覧を表2.7.3.1-1に示した。

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 %リパスジル塩酸塩水和物点眼液（以下、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2.7.3.1-1. 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

Confidential

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 (10I390001LT)	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)	

2.7.3.1.2 有効性の評価方法

緑内障治療における真のエンドポイントは視野障害の進行抑制にあるが、視野障害の進行は長期にわたるため当該エンドポイントを用いることは現実的でないと考え、その代替エンドポイントとして眼圧を用いた。眼圧は、多数の緑内障治療薬の有効性評価に用いられており、現在までに製造販売承認を得ている緑内障治療薬は、すべて眼圧を主たるエンドポイントとして評価されている。

緑内障治療では、眼圧の日中コントロール（眼圧の日内変動）が重要であることから、有効性を評価したすべての試験では、日中に複数の眼圧測定時点を設定した。

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比較試験 (101390001LT) では投与後4週（29日目±3日）における平均日中眼圧を主要評価項目とした。これまでに実施したアメリカでの臨床試験並びに日本での実施可能性も考慮して、点眼時間は21時とし、眼圧測定時刻は投与後12時間（9時）、14時間（11時）及び19時間（16時）とした。副次評価項目として、主要評価に用いなかった眼圧測定時期における平均日中眼圧、ベースラインからの平均日中眼圧変化量並びに変化率、すべての眼圧測定時期における眼圧、すべての眼圧測定時期における各眼圧測定時点のベースラインからの平均眼圧変化量並びに変化率、及びすべての眼圧測定時期における事前に定める眼圧値、変化量及び変化率を達成した被験者の割合を設定した。

国内第III相長期投与試験 (101390002LT)の点眼時間及び眼圧測定時刻は、上記3試験と同一とし、各 Visit 時の平均日中眼圧を評価した。眼圧測定時期は、安全性評価に必要な来院日として、ベースライン (Day 1)、Week 2 (Day 15)、Week 4 (Day 29)、Week 8 (Day 57)、Week 12 (Day 85)、Week 26 (Day 183)、Week 40 (Day 281) 及び Week 52 (Day 365) を設定した。

評価に用いた眼圧の測定方法は、4試験すべてにおいて、Goldmann 圧平眼圧計にて2回連続して測定した平均値とした。なお、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) においては、2回の測定値で 2 mmHg を超える場合、3

回目の測定を行い、中央値を採用した。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、2 mmHg以上の差異が生じた場合、3回目の測定を行い、中央値を採用した。

2.7.3.1.3 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作用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22mmHg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。

2.7.3.1.4 試験デザイン

2.7.3.1.4.1 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。

2.7.3.1.4.2 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 2.7.3.1-2 の通り、Washout 期間を設定した。

表 2.7.3.1-2. 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点眼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。

2.7.3.1.4.3 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。

2.7.3.1.4.4　　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

Confidential

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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) 添付資料 5.3.5.1-2

2.7.3.2.1.1 治験の標題

日本人の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした、STN1013900 点眼液の安全性、眼圧下降作用及び臨床使用時の至適濃度を評価する前向き、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

2.7.3.2.1.2 目的

- STN1013900 点眼液の眼圧下降作用を、プラセボと比較して 4 週間評価する
- STN1013900 点眼液の眼局所及び全身安全性を、プラセボと比較して 4 週間評価する

2.7.3.2.1.3 デザイン

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

2.7.3.2.1.4 対象被験者

日本人の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者

2.7.3.2.1.5 方法

本試験は、4 週間の投与期間にわたり 3 濃度（0.01%、0.02%及び 0.04%）の STN1013900 点眼液の眼圧下降作用を評価する前向き、二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間、有効性及び安全性試験であった。

スクリーニング来院、適格性確認来院 1、適格性確認来院 2/1 日目（ベースライン）、投与後 1 週（8 日目）、2 週（15 日目）及び 4 週（29 日目）の投与後来院の計 6 回の来院が計画された。適格な被験者は、開放隅角緑内障 (OAG) 又は高眼圧症 (OHT) のいずれかと診断され、登録前のスクリーニング来院及び適格性確認来院 1 及び 2 のそれぞれにおいて、すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しなかった被験者とした。

被験者は、適格性確認来院 1 の前に、試験前に使用していた眼圧下降薬を規定の期間（すなわち、薬剤に応じて 5 日間～6 週間以上）休薬することが必要であった。ベースラインの眼の検査として、スクリーニング来院時及び適格性確認来院 1 及び 2 に眼圧測定を、適格性確認来院 2 に米国国立眼研究所の視覚機能質問票 (VFQ-25)、最高矯正視力 (BCVA) 及びコントラスト感度(CS) 検査を実施した。適格性確認来院 2 において適格性が確認された被験者は登録され、プラセボ群又は 3 つの治験使用薬群のいずれかに 1：1：1：1 の比で割り付けられた。被験者の無作為化にはウェブ自動応答システム (IWRS) を用い、無作為化は治験実施医療機関別に層別化した。

すべての治験使用薬は、投与後 1 日から投与後 28 日の夜（来院 6/投与後 4 週の最終来院前日の夜）まで、20 時～22 時の間に両眼 (OU) に 1 日 1 回 (QD) 投与された。来院 4～6 の各時点で実施した手順は、安全性及び有効性の測定、並びに眼圧評価であった。来院 4～6（投与後 1 週、2 週、4 週）の 9 時、11 時、16 時に眼圧を測定した。来院 6（投与後 4 週）の試験手順終了後、被験者は試験を完了した。早期中止した被験者については、来院 6（投与後 4 週）に予定されたすべての検査及び散瞳下眼底検査を含む最終来院が完了していることを確認することとした。

試験中のいずれかの時点で細隙灯顕微鏡検査により判定された渦巻き角膜の所見がある被験者については、観察期間が計画された。この基準を満たした被験者は投与期間を中止し、観察試験に移行することとした。本試験中に渦巻き角膜が報告された被験者はいなかった。

2.7.3.2.1.6 有効性評価項目

(1) 主要評価項目

Goldmann 圧平眼圧計による投与後 4 週（29 日目）の平均日中眼圧の STN1013900 点眼液（0.01%、0.02%及び 0.04%）とプラセボとの比較

(2) 副次評価項目

- 投与後 1 週及び 2 週（それぞれ 8 日目及び 15 日目）の平均日中眼圧
- 投与後の各来院時における平均日中眼圧のベースラインからの平均変化量
- 投与後の各来院時における平均日中眼圧のベースラインからの平均変化率
- 投与後の各時点における平均眼圧
- 投与後の各時点における日中眼圧で調整したベースラインからの平均変化量
- 投与後の各時点における日中眼圧で調整したベースラインからの平均変化率
- 予め規定された平均日中眼圧の平均値、平均変化量及び平均変化率を達成した被験者の割合

2.7.3.2.1.7 結果

表 2.7.3.2-1 に示すとおり、0.01%、0.02%及び 0.04%の STN1013900 群の平均日中眼圧 (LS Mean) は、投与後 4 週にプラセボ群よりも有意水準 0.05 で統計的に有意に低く（すべての p 値 <0.0001）、眼圧下降作用において STN1013900 点眼液のプラセボ点眼液に対する優越性が示された。

表 2.7.3.2-1. 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

Visit Statistic	0.01% STN1013900 N=55	0.02% STN1013900 N=54	0.04% STN1013900 N=51	Placebo N=55
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

表 2.7.3.2-2 に示すとおり、投与後 1 週及び 2 週の平均日中眼圧 (LS Mean) においても、プラセボ群と比較して 0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 群では、有意水準 0.05 で統計的に有意に低かった（いずれも p 値 <0.0001）。

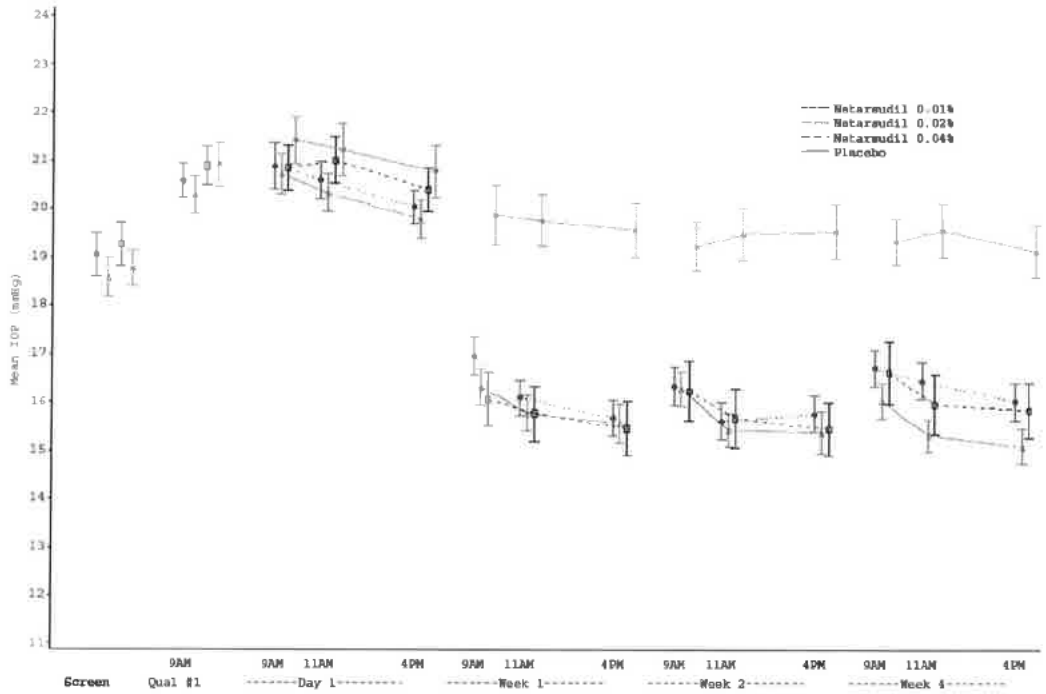
表 2.7.3.2-2. ANCOVA for Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (mmHg) at Weeks 1 and 2 - MCMC Multiple Imputations (Intent-to-Treat Population)

Visit **Statistic**	**0.01%** **STN1013900** **N=55**	**0.02%** **STN1013900** **N=54**	**0.04%** **STN1013900** **N=51**	**Placebo** **N=55**
V4: Week 1, Diurnal Mean				
N	55	54	51	55
LS Mean	16.39	16.22	15.69	19.34
SE	0.277	0.280	0.296	0.277
Difference from Placebo [1]	-2.96	-3.12	-3.65	
SE of the Difference	0.392	0.395	0.405	
95% 2-Sided CI	(-3.73, -2.19)	(-3.90, -2.35)	(-4.45, -2.86)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V5: Week 2, Diurnal Mean				
N	55	54	51	55
LS Mean	16.04	16.02	15.72	19.04
SE	0.284	0.288	0.295	0.284
Difference from Placebo [1]	-3.00	-3.02	-3.33	
SE of the Difference	0.403	0.405	0.409	
95% 2-Sided CI	(-3.79, -2.21)	(-3.82, -2.23)	(-4.13, -2.53)	
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 14.2.1.1.2

表 2.7.3.2-3 に示すとおり、投与後 1、2 及び 4 週の平均日中眼圧のベースラインからの平均変化量及び変化率は、プラセボ群と比較して 0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 群は、有意水準 0.05 で統計的に有意に大きかった（いずれも p 値 <0.0001）。投与後 4 週の平均日中眼圧のベースラインからの変化量は、0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 群並びにプラセボ群で、それぞれ -4.1、-4.8、-4.8 及び -1.7 mmHg であった。



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 2.7.3.2-1. Mean +/- SE Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Treatment Group, Visit, and Time Point - MCMC Multiple Imputations (Intent-to-Treat Population)

Confidential

表 2.7.3.2-3. Mean and Mean Change from Baseline in Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Visit – Observed Data (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	0.01% STN1013900 N=55		0.02% STN1013900 N=54		0.04% STN1013900 N=51		Placebo N=55	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
V1: Screening								
n[2]	55		54		51		55	
Mean (SD)	19.06 (3.308)		18.58 (3.085)		19.27 (3.222)		18.77 (2.738)	
Median	19.00		18.00		19.00		19.00	
Min, Max	14.0, 26.0		14.0, 27.0		14.0, 28.0		14.0, 26.0	
Diff from Placebo [1]	0.29		-0.19		0.50			
95% 2-Sided CI	(-0.86, 1.44)		(-1.30, 0.92)		(-0.65, 1.65)			
p-value	0.6164		0.7352		0.3885			
V2: Qual #1,09:00 Hours								
n [2]	55		54		51		55	
Mean (SD)	20.59 (2.632)		20.31 (2.829)		20.90 (2.879)		20.94 (3.319)	
Median	20.00		20.75		21.00		22.00	
Min, Max	15.0, 26.0		15.0, 26.0		15.0, 29.0		14.0, 31.0	
Diff from Placebo [1]	-0.35		-0.62		-0.03			
95% 2-Sided CI	(-1.48, 0.79)		(-1.79, 0.55)		(-1.24, 1.17)			
p-value	0.5466		0.2955		0.9548			
V3: Qual #2, Day 1,09:00 Hours								
n [2]	55		54		51		55	
Mean (SD)	20.88 (3.550)		20.72 (2.985)		20.85 (3.279)		21.42 (3.488)	
Median	21.00		22.00		21.00		22.00	
Min, Max	15.0, 33.0		15.0, 25.0		15.0, 30.0		15.5, 33.5	
Diff from Placebo [1]	-0.54		-0.70		-0.57			
95% 2-Sided CI	(-1.87, 0.79)		(-1.93, 0.54)		(-1.87, 0.74)			
p-value	0.4259		0.2659		0.3929			
V3: Qual #2, Day 1,11:00 Hours								
n [2]	55		54		51		55	
Mean (SD)	20.60 (2.891)		20.32 (2.877)		21.01 (3.373)		21.23 (4.104)	
Median	21.00		21.00		21.00		22.00	

Confidential

Visit Statistic	0.01% STN1013900 N=55		0.02% STN1013900 N=54		0.04% STN1013900 N=51		Placebo N=55	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
Min, Max	15.0, 27.0		15.0, 26.0		16.0, 33.0		15.0, 33.0	
Diff from Placebo [1]	-0.63		-0.90		-0.22			
95% 2-Sided CI	(-1.97, 0.71)		(-2.25, 0.44)		(-1.67, 1.24)			
p-value	0.3561		0.1869		0.7673			
V3: Qual #2, Day 1,16:00 Hours								
n [2]	55		54		51		55	
Mean (SD)	20.04 (2.538)		19.79 (2.965)		20.40 (3.222)		20.78 (3.982)	
Median	20.00		20.00		20.00		20.00	
Min, Max	15.0, 24.5		15.0, 25.0		15.0, 30.0		15.0, 33.0	
Diff from Placebo [1]	-0.75		-0.99		-0.38			
95% 2-Sided CI	(-2.01, 0.52)		(-2.33, 0.34)		(-1.78, 1.02)			
p-value	0.2443		0.1426		0.5922			
V3: Qual #2, Day 1,Diurnal Mean								
n [2]	55		54		51		55	
Mean (SD)	20.51 (2.836)		20.28 (2.804)		20.75 (3.204)		21.14 (3.702)	
Median	20.33		21.00		20.17		21.00	
Min, Max	15.3, 26.7		15.2, 24.7		15.7, 31.0		15.3, 33.2	
Diff from Placebo [1]	-0.64		-0.86		-0.39			
95% 2-Sided CI	(-1.88, 0.61)		(-2.11, 0.38)		(-1.73, 0.95)			
p-value	0.3138		0.1727		0.5671			
V4: Week 1,09:00 Hours								
n [2]	55	55	54	54	49	49	55	55
Mean (SD)	16.95 (2.895)	-3.93 (2.678)	16.32 (2.727)	-4.40 (2.722)	16.04 (4.001)	-4.88 (2.542)	19.89 (4.637)	-1.53 (2.700)
Median	16.50	-3.00	16.00	-4.00	15.50	-5.00	19.00	-1.50
Min, Max	12.0, 24.0	-15.0, 0.0	9.5, 24.0	-10.0, 0.0	10.0, 31.0	-10.0, 1.0	14.0, 36.0	-8.0, 8.0
Diff from Placebo [1]	-2.94	-2.40	-3.57	-2.87	-3.85	-3.35		
95% 2-Sided CI	(-4.40, -1.48)	(-3.42, -1.38)	(-5.01, -2.12)	(-3.90, -1.84)	(-5.54, -2.16)	(-4.37, -2.33)		
p-value	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V4: Week 1,11:00 Hours								

Visit Statistic	0.01% STN1013900 N=55		0.02% STN1013900 N=54		0.04% STN1013900 N=51		Placebo N=55	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
n [2]	54	54	53	53	48	48	55	55
Mean (SD)	16.04 (2.719)	-4.46 (2.294)	15.71 (2.665)	-4.57 (2.281)	15.68 (4.195)	-5.44 (2.609)	19.76 (3.988)	-1.46 (2.321)
Median	16.00	-4.00	15.50	-4.50	15.00	-5.00	19.00	-1.00
Min, Max	11.0, 22.0	-9.0, 1.0	10.0, 22.0	-10.0, 1.0	10.0, 31.0	-10.5, 1.0	14.0, 33.5	-8.0, 5.0
Diff from Placebo [1]	-3.73	-3.00	-4.06	-3.10	-4.09	-3.97		
95% 2-Sided CI	(-5.03, -2.43)	(-3.88, -2.12)	(-5.36, -2.76)	(-3.98, -2.22)	(-5.69, -2.49)	(-4.94, -3.01)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V4: Week 1,16:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	48	48	55	55
Mean (SD)	15.67 (2.739)	-4.31 (2.194)	15.49 (2.993)	-4.24 (2.185)	15.32 (4.065)	-5.13 (2.360)	19.58 (4.108)	-1.20 (2.047)
Median	15.50	-4.00	15.00	-4.00	14.75	-5.00	19.50	-1.00
Min, Max	11.0, 21.0	-10.5, 1.0	8.5, 22.0	-9.0, 0.0	10.0, 29.0	-12.0, -1.0	14.0, 35.5	-8.0, 3.0
Diff from Placebo [1]	-3.92	-3.11	-4.09	-3.04	-4.26	-3.93		
95% 2-Sided CI	(-5.24, -2.59)	(-3.92, -2.31)	(-5.47, -2.72)	(-3.84, -2.23)	(-5.86, -2.66)	(-4.79, -3.06)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V4: Week 1,Diurnal Mean								
n [2]	54	54	53	53	48	48	55	55
Mean (SD)	16.18 (2.568)	-4.24 (2.024)	15.85 (2.673)	-4.36 (2.075)	15.69 (4.014)	-5.14 (2.309)	19.75 (4.059)	-1.40 (1.972)
Median	16.00	-4.00	15.33	-4.33	15.17	-5.00	19.33	-1.00
Min, Max	11.3, 21.7	-9.0, 0.3	9.3, 22.3	-8.7, 0.0	10.0, 30.3	-10.2, 0.3	14.0, 35.0	-7.5, 4.3
Diff from Placebo [1]	-3.57	-2.84	-3.90	-2.97	-4.05	-3.74		
95% 2-Sided CI	(-4.86, -2.28)	(-3.60, -2.09)	(-5.21, -2.58)	(-3.74, -2.20)	(-5.63, -2.47)	(-4.58, -2.91)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V5: Week 2,09:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	48	48	54	54
Mean (SD)	16.27 (2.861)	-4.50 (2.930)	16.19 (2.518)	-4.45 (2.767)	16.20 (4.465)	-4.74 (2.644)	19.20 (3.718)	-2.13 (2.486)
Median	16.25	-4.25	16.00	-4.00	15.00	-5.00	19.25	-2.00
Min, Max	11.0, 23.0	-15.0, 1.0	10.5, 23.0	-14.0, 1.0	10.0, 35.0	-9.5, 5.0	13.0, 33.0	-11.0, 2.0
Diff from Placebo [1]	-2.94	-2.37	-3.02	-2.32	-3.01	-2.61		
95% 2-Sided CI	(-4.20, -1.67)	(-3.41, -1.33)	(-4.23, -1.80)	(-3.33, -1.32)	(-4.61, -1.40)	(-3.62, -1.60)		

Confidential

Visit Statistic	0.01% STN1013900 N=55		0.02% STN1013900 N=54		0.04% STN1013900 N=51		Placebo N=55	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0003	<0.0001		
V5: Week 2,11:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	48	48	54	54
Mean (SD)	15.56 (2.834)	-4.94 (2.217)	15.39 (2.509)	-4.89 (2.205)	15.59 (4.424)	-5.52 (2.744)	19.37 (3.963)	-1.68 (2.174)
Median	15.00	-5.00	16.00	-5.00	14.25	-6.00	19.25	-1.00
Min, Max	10.0, 22.0	-12.0, -1.0	10.5, 23.0	-9.5, 1.0	9.5, 34.0	-13.5, 1.0	13.0, 33.0	-9.0, 2.0
Diff from Placebo [1]	-3.81	-3.26	-3.98	-3.21	-3.78	-3.84		
95% 2-Sided CI	(-5.12, -2.49)	(-4.10, -2.42)	(-5.26, -2.71)	(-4.05, -2.37)	(-5.42, -2.13)	(-4.81, -2.88)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V5: Week 2,16:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	48	48	54	54
Mean (SD)	15.72 (2.782)	-4.26 (2.165)	15.31 (3.251)	-4.42 (2.573)	15.38 (4.048)	-5.07 (2.495)	19.42 (4.090)	-1.16 (2.420)
Median	16.00	-4.50	15.00	-4.50	14.75	-5.00	19.00	-1.00
Min, Max	10.0, 22.0	-8.0, 1.0	9.0, 25.0	-9.0, 1.0	9.0, 29.0	-11.5, 1.0	12.0, 35.0	-6.0, 8.0
Diff from Placebo [1]	-3.69	-3.10	-4.11	-3.26	-4.04	-3.92		
95% 2-Sided CI	(-5.03, -2.36)	(-3.98, -2.23)	(-5.52, -2.69)	(-4.22, -2.30)	(-5.64, -2.44)	(-4.88, -2.95)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V5: Week 2,Diurnal Mean								
n [2]	54	54	53	53	48	48	54	54
Mean (SD)	15.85 (2.703)	-4.56 (2.217)	15.63 (2.573)	-4.58 (2.130)	15.72 (4.190)	-5.11 (2.427)	19.33 (3.702)	-1.65 (1.835)
Median	16.33	-4.58	15.67	-4.67	15.00	-5.33	19.17	-1.17
Min, Max	10.7, 21.3	-10.3, 0.3	10.0, 23.7	-9.0, 0.3	9.5, 32.7	-10.3, 1.7	12.7, 33.7	-8.5, 1.7
Diff from Placebo [1]	-3.48	-2.91	-3.70	-2.93	-3.61	-3.46		
95% 2-Sided CI	(-4.72, -2.24)	(-3.69, -2.13)	(-4.93, -2.48)	(-3.69, -2.17)	(-5.16, -2.06)	(-4.30, -2.62)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V6: Week 4,09:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	46	46	54	54
Mean (SD)	16.60 (2.675)	-4.17 (2.987)	15.98 (2.739)	-4.66 (2.509)	16.62 (4.782)	-4.49 (2.876)	19.31 (3.637)	-2.02 (2.085)
Median	17.00	-4.00	16.00	-5.00	16.25	-5.00	19.00	-2.00
Min, Max	11.5,	-16.0,	10.0,	-15.0,	10.0,	-10.0,	13.5,	-9.5,

Visit Statistic	0.01% STN1013900 N=55		0.02% STN1013900 N=54		0.04% STN1013900 N=51		Placebo N=55	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
	22.0	2.0	22.5	0.0	37.0	7.0	31.5	3.5
Diff from Placebo [1]	-2.71	-2.15	-3.33	-2.64	-2.70	-2.47		
95% 2-Sided CI	(-3.93, -1.49)	(-3.13, -1.17)	(-4.57, -2.10)	(-3.53, -1.76)	(-4.37, -1.02)	(-3.46, -1.48)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0019	<0.0001		
V6: Week 4,11:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	46	46	54	54
Mean (SD)	16.35 (2.689)	-4.15 (2.352)	15.25 (2.409)	-5.02 (2.085)	15.99 (4.589)	-5.26 (2.378)	19.45 (4.099)	-1.59 (2.219)
Median	16.50	-4.00	15.00	-5.00	16.00	-5.00	19.00	-1.50
Min, Max	11.0, 23.0	-12.0, 1.0	11.0, 21.0	-9.0, 0.0	10.0, 35.0	-11.5, 2.0	13.0, 33.5	-10.0, 3.0
Diff from Placebo [1]	-3.10	-2.56	-4.20	-3.43	-3.46	-3.67		
95% 2-Sided CI	(-4.42, -1.78)	(-3.43, -1.68)	(-5.49, -2.91)	(-4.25, -2.60)	(-5.19, -1.74)	(-4.58, -2.76)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001	<0.0001		
V6: Week 4,16:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	46	46	54	54
Mean (SD)	16.01 (2.838)	-3.97 (2.052)	15.00 (2.649)	-4.73 (1.989)	15.88 (4.301)	-4.67 (2.269)	18.99 (3.833)	-1.58 (1.971)
Median	16.00	-4.00	15.00	-5.00	15.75	-5.00	19.00	-1.00
Min, Max	10.0, 22.0	-10.0, 0.0	9.5, 21.0	-9.0, -1.0	9.5, 32.0	-9.0, 2.0	13.0, 34.0	-7.0, 3.0
Diff from Placebo [1]	-2.98	-2.39	-3.99	-3.14	-3.11	-3.09		
95% 2-Sided CI	(-4.27, -1.69)	(-3.16, -1.62)	(-5.26, -2.73)	(-3.90, -2.38)	(-4.72, -1.50)	(-3.93, -2.25)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0002	<0.0001		
V6: Week 4,Diurnal Mean								
n [2]	54	54	53	53	46	46	54	54
Mean (SD)	16.32 (2.609)	-4.10 (2.129)	15.41 (2.411)	-4.80 (1.815)	16.16 (4.496)	-4.81 (2.268)	19.25 (3.728)	-1.73 (1.749)
Median	16.00	-3.67	15.67	-4.67	15.75	-5.00	19.25	-1.33
Min, Max	10.8, 21.7	-10.7, 1.0	10.5, 21.0	-9.8, -1.0	10.0, 34.7	-9.0, 3.7	13.3, 33.0	-8.5, 2.5
Diff from Placebo [1]	-2.93	-2.36	-3.84	-3.07	-3.09	-3.08		
95% 2-Sided CI	(-4.16, -1.70)	(-3.11, -1.62)	(-5.05, -2.64)	(-3.75, -2.39)	(-4.72, -1.46)	(-3.87, -2.28)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0003	<0.0001		

Abbreviations: CI = Confidence Interval.

Note: Baseline refers to the Visit 3 data at the corresponding time point (i.e., diurnally adjusted baseline or mean diurnal baseline).

[1] 95% 2-sided CI and p-value are based on two-sample t-tests comparing 0.01%, 0.02%, and 0.04% STN1013900 with Placebo.
[2] n = The number of eyes with available data
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.2.1.2

表 2.7.3.2-4 に示すとおり、平均日中眼圧について、事前に定めた眼圧、変化量及び変化率を達成した被験者の割合において、STN1013900 群（0.01%、0.02%又は 0.04%）はプラセボ群と比較し高い達成率を示し、ほとんどの項目で統計的に有意であった。

表 2.7.3.2-4. Categorical Summary in Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (mmHg) by Visit - Observed Data (Intent-to-Treat Population)

	0.01% STN1013900 N=55 N (%)	0.02% STN1013900 N=54 n (%)	0.04% STN1013900 N=51 n (%)	Placebo N=55 n (%)	p-value[3]
V4: Week 1,Diurnal Mean IOP (mmHg) [2]					
n[4]	54	53	48	55	
<=35	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	55 (100.0)	---/---/---
<=30	54 (100.0)	53 (100.0)	47 (97.9)	53 (96.4)	0.4954/0.4955/>0.9999
<=24	54 (100.0)	53 (100.0)	47 (97.9)	49 (89.1)	0.0271/0.0271/0.1183
<=23	54 (100.0)	53 (100.0)	45 (93.8)	46 (83.6)	0.0027/0.0028/0.1335
<=22	54 (100.0)	52 (98.1)	44 (91.7)	43 (78.2)	0.0002/0.0020/0.0998
<=21	51 (94.4)	52 (98.1)	43 (89.6)	40 (72.7)	0.0036/0.0002/0.0448
<=20	50 (92.6)	51 (96.2)	42 (87.5)	36 (65.5)	0.0008/<0.0001/0.0113
<=19	48 (88.9)	46 (86.8)	40 (83.3)	26 (47.3)	<0.0001/<0.0001/0.0002
<=18	42 (77.8)	42 (79.2)	38 (79.2)	23 (41.8)	0.0002/<0.0001/0.0001
<=17	36 (66.7)	36 (67.9)	34 (70.8)	15 (27.3)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
<=16	28 (51.9)	31 (58.5)	29 (60.4)	9 (16.4)	0.0001/<0.0001/<0.0001
<=15	21 (38.9)	23 (43.4)	24 (50.0)	3 (5.5)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
<=14	12 (22.2)	11 (20.8)	20 (41.7)	1 (1.8)	0.0009/0.0018/<0.0001
V4: Week 1,Diurnal Mean IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]					
n[4]	54	53	48	55	
>=-5	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	55 (100.0)	---/---/---
>= 0	53 (98.1)	53 (100.0)	47 (97.9)	49 (89.1)	0.1130/0.0271/0.1183
>= 2	48 (88.9)	46 (86.8)	45 (93.8)	19 (34.5)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 4	28 (51.9)	32 (60.4)	33 (68.8)	6 (10.9)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 6	11 (20.4)	14 (26.4)	19 (39.6)	1 (1.8)	0.0019/0.0002/<0.0001
>= 8	1 (1.9)	2 (3.8)	6 (12.5)	0	0.4954/0.2385/0.0086
>=10	0	0	1 (2.1)	0	---/---/0.4660
>=12	0	0	0	0	---/---/---
V4: Week 1,Diurnal Mean IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]					
n[4]	54	53	48	55	
>=-20	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	55 (100.0)	---/---/---
>= 5	51 (94.4)	51 (96.2)	46 (95.8)	29 (52.7)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=10	48 (88.9)	45 (84.9)	44 (91.7)	18 (32.7)	<0.0001/<0.0001/<0.0001

	0.01% STN1013900 N=55 N (%)	0.02% STN1013900 N=54 n (%)	0.04% STN1013900 N=51 n (%)	Placebo N=55 n (%)	p-value[3]
>=15	38 (70.4)	39 (73.6)	40 (83.3)	6 (10.9)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=20	29 (53.7)	28 (52.8)	33 (68.8)	3 (5.5)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=25	19 (35.2)	20 (37.7)	26 (54.2)	2 (3.6)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=30	11 (20.4)	10 (18.9)	17 (35.4)	1 (1.8)	0.0019/0.0037/<0.0001
>=35	0	5 (9.4)	9 (18.8)	0	---/0.0257/0.0007
>=40	0	1 (1.9)	2 (4.2)	0	---/0.4907/0.2147
V5: Week 2,Diurnal Mean IOP (mmHg)					
n[4]	54	53	48	54	
<=35	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
<=30	54 (100.0)	53 (100.0)	47 (97.9)	53 (98.1)	>0.9999/>0.9999/>0.9999
<=24	54 (100.0)	53 (100.0)	47 (97.9)	50 (92.6)	0.1180/0.1180/0.3669
<=23	54 (100.0)	52 (98.1)	47 (97.9)	48 (88.9)	0.0270/0.1127/0.1166
<=22	54 (100.0)	52 (98.1)	45 (93.8)	47 (87.0)	0.0127/0.0602/0.3277
<=21	53 (98.1)	52 (98.1)	42 (87.5)	39 (72.2)	0.0002/0.0002/0.0849
<=20	50 (92.6)	52 (98.1)	40 (83.3)	34 (63.0)	0.0004/<0.0001/0.0267
<=19	47 (87.0)	50 (94.3)	38 (79.2)	27 (50.0)	<0.0001/<0.0001/0.0036
<=18	43 (79.6)	46 (86.8)	37 (77.1)	23 (42.6)	0.0001/<0.0001/0.0006
<=17	39 (72.2)	38 (71.7)	37 (77.1)	17 (31.5)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
<=16	26 (48.1)	32 (60.4)	35 (72.9)	11 (20.4)	0.0042/<0.0001/<0.0001
<=15	24 (44.4)	23 (43.4)	25 (52.1)	4 (7.4)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
<=14	17 (31.5)	13 (24.5)	17 (35.4)	1 (1.9)	<0.0001/0.0004/<0.0001
V5: Week 2,Diurnal Mean IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]					
n[4]	54	53	48	54	
>=-5	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
>= 0	53 (98.1)	52 (98.1)	47 (97.9)	50 (92.6)	0.3632/0.3632/0.3669
>= 2	49 (90.7)	47 (88.7)	44 (91.7)	21 (38.9)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 4	31 (57.4)	35 (66.0)	32 (66.7)	7 (13.0)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 6	15 (27.8)	17 (32.1)	20 (41.7)	1 (1.9)	0.0002/<0.0001/<0.0001
>= 8	3 (5.6)	3 (5.7)	4 (8.3)	1 (1.9)	0.6179/0.3632/0.1847
>=10	1 (1.9)	0	2 (4.2)	0	>0.9999/---/0.2190
>=12	0	0	0	0	---/---/---
V5: Week 2,Diurnal Mean IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]					
n[4]	54	53	48	54	
>=-20	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
>= 5	51 (94.4)	48 (90.6)	47 (97.9)	30 (55.6)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=10	49 (90.7)	47 (88.7)	43 (89.6)	19 (35.2)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=15	42 (77.8)	43 (81.1)	36 (75.0)	8 (14.8)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=20	30 (55.6)	32 (60.4)	34 (70.8)	5 (9.3)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=25	22 (40.7)	21 (39.6)	26 (54.2)	1 (1.9)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=30	13 (24.1)	11 (20.8)	21 (43.8)	1 (1.9)	0.0009/0.0019/<0.0001
>=35	5 (9.3)	3 (5.7)	9 (18.8)	1 (1.9)	0.2055/0.3632/0.0057
>=40	2 (3.7)	1 (1.9)	2 (4.2)	0	0.4953/0.4953/0.2190
V6: Week 4,Diurnal Mean IOP (mmHg)					
n[4]	54	53	46	54	

	0.01% STN1013900 N=55 N (%)	0.02% STN1013900 N=54 n (%)	0.04% STN1013900 N=51 n (%)	Placebo N=55 n (%)	p-value[3]
<=35	54 (100.0)	53 (100.0)	46 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
<=30	54 (100.0)	53 (100.0)	45 (97.8)	53 (98.1)	>0.9999/>0.9999/>0.9999
<=24	54 (100.0)	53 (100.0)	45 (97.8)	48 (88.9)	0.0270/0.0270/0.1202
<=23	54 (100.0)	53 (100.0)	44 (95.7)	48 (88.9)	0.0270/0.0270/0.2820
<=22	54 (100.0)	53 (100.0)	42 (91.3)	46 (85.2)	0.0059/0.0059/0.5386
<=21	50 (92.6)	53 (100.0)	40 (87.0)	42 (77.8)	0.0554/0.0002/0.2999
<=20	49 (90.7)	52 (98.1)	39 (84.8)	36 (66.7)	0.0041/<0.0001/0.0408
<=19	47 (87.0)	51 (96.2)	39 (84.8)	26 (48.1)	<0.0001/<0.0001/0.0001
<=18	41 (75.9)	45 (84.9)	34 (73.9)	21 (38.9)	0.0002/<0.0001/0.0006
<=17	34 (63.0)	39 (73.6)	30 (65.2)	16 (29.6)	0.0009/<0.0001/0.0006
<=16	28 (51.9)	32 (60.4)	26 (56.5)	11 (20.4)	0.0012/<0.0001/0.0003
<=15	20 (37.0)	24 (45.3)	20 (43.5)	6 (11.1)	0.0030/<0.0001/0.0005
<=14	11 (20.4)	19 (35.8)	16 (34.8)	2 (3.7)	0.0152/<0.0001/<0.0001
V6: Week 4,Diurnal Mean IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]					
n[4]	54	53	46	54	
>=-5	54 (100.0)	53 (100.0)	46 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
>= 0	53 (98.1)	53 (100.0)	45 (97.8)	50 (92.6)	0.3632/0.1180/0.3705
>= 2	49 (90.7)	49 (92.5)	43 (93.5)	22 (40.7)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 4	26 (48.1)	40 (75.5)	32 (69.6)	4 (7.4)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 6	11 (20.4)	15 (28.3)	14 (30.4)	1 (1.9)	0.0040/<0.0001/<0.0001
>= 8	2 (3.7)	3 (5.7)	2 (4.3)	1 (1.9)	>0.9999/0.3632/0.5929
>=10	1 (1.9)	0	0	0	>0.9999/---/---
>=12	0	0	0	0	---/---/---
V6: Week 4,Diurnal Mean IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]					
n[4]	54	53	46	54	
>=-20	54 (100.0)	53 (100.0)	46 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
>= 5	51 (94.4)	53 (100.0)	45 (97.8)	37 (68.5)	0.0009/<0.0001/0.0001
>=10	49 (90.7)	49 (92.5)	42 (91.3)	16 (29.6)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=15	37 (68.5)	46 (86.8)	34 (73.9)	9 (16.7)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=20	25 (46.3)	37 (69.8)	32 (69.6)	3 (5.6)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=25	15 (27.8)	24 (45.3)	20 (43.5)	2 (3.7)	0.0010/<0.0001/<0.0001
>=30	8 (14.8)	9 (17.0)	16 (34.8)	1 (1.9)	0.0314/0.0080/<0.0001
>=35	3 (5.6)	4 (7.5)	6 (13.0)	1 (1.9)	0.6179/0.2055/0.0460
>=40	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (4.3)	0	>0.9999/0.4953/0.2091

Abbreviations: CI = Confidence Interval; IOP = Intraocular Pressure.

Note: Baseline refers to the Visit 3 data at the corresponding time point (i.e., diurnally adjusted baseline or mean diurnal baseline).

[1] IOP reduction from baseline at a visit was calculated as: Baseline IOP – Visit IOP, using mean diurnal IOP-values at the corresponding visit.

[2] IOP percent reduction from baseline at a visit was calculated as: [IOP Reduction from Baseline/ Baseline IOP] X 100%.

[3] p-values expressed as p1/p2/p3, are from Fisher's exact test comparing the incidence between 0.01%, 0.02%, and 0.04% STN1013900 versus Placebo.

[4] n = The number of eyes with available data

Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.5.1

2.7.3.2.1.8 結論

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。

なお、安全性に関しては、0.01%、0.02%及び0.04% STN1013900点眼液は安全性及び忍容性に問題はないと考えられたが、少なくとも1件の有害事象が発現した被験者の数は、0.01%、0.02%及び0.04% STN1013900群でそれぞれ21例(38.2%)、27例(50.0%)、36例(70.6%)であり、STN1013900点眼液の用量が高いほど発現割合が高かった。

これらの有効性及び安全性の結果から、STN1013900点眼液の日本人における臨床的な至適濃度は0.02%であると判断された。

2.7.3.2.2 国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) 添付資料 5.3.5.1-3

2.7.3.2.2.1 治験の標題

日本人の原発性開放隅角緑内障(POAG)患者及び高眼圧症(OHT)患者を対象として、0.02% STN1013900点眼液の1日1回投与と0.4%リパスジル点眼液の1日2回投与の有効性及び安全性を比較評価する単遮蔽、無作為化、多施設共同、並行群間比較、4週間試験

2.7.3.2.2.2 目的

0.02% STN1013900点眼液の1日1回(QD)投与による眼圧下降作用及び安全性を、実薬対照である0.4%リパスジル点眼液の1日2回(BID)投与と、4週間にわたり比較評価する（優越性試験）。

2.7.3.2.2.3 デザイン

単遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験

2.7.3.2.2.4 対象被験者

日本人の原発性開放隅角緑内障 (POAG) 患者及び高眼圧症 (OHT) 患者

2.7.3.2.2.5 方法

本試験は、日本においてPOAG又はOHTを有する日本人被験者を対象として、0.02% STN1013900点眼液を1日1回投与したときの有効性及び安全性を0.4%リパスジル点眼液の1日2回投与と比較検討する、前向き、単遮蔽、無作為化、多施設共同、並行群間比較、4週間試験であった。

スクリーニング来院、適格性確認来院1、適格性確認来院2/1日目（ベースライン）並びに投与後1週（8日目）、2週（15日目）及び4週（29日目）の投与後来院の計6回の来院が計画された。登録前のスクリーニング来院及び適格性確認来院1及び2のそれぞれにおいて、すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しないものを適格被験者とした。被験者は、適格性確認来院1の前に、試験前に使用していた眼圧下降薬を規定の期間（薬剤に応じて5日間～6週間以上）休薬することとした。ベースラインの眼の検査には、スクリーニング来院時、適格性確認来院1及び2での眼圧 (IOP) 測定に加え、適格性確認来院2での追加検査があった。適格性確認来院2において、適格性が確認された被験者はSTN1013900群又はリパスジル群のいずれかに1：1の比で無作為に割り付けられた。被験者のランダム化にはウェブ自動応答システム (IWRS) を用い、無作為化は治験実施医療機関で層別化した。

試験の遮断性を維持するため、STN1013900点眼液に無作為化された被験者には9時に基剤を点眼し、21時に0.02% STN1013900点眼液を点眼した。一方、0.4%リパスジル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1日2回投与した。治験使用薬は1日目から28日目の夕方（来院6/投与後4週の最終来院の前夜）まで、両眼に投与した。

来院4～6（投与後1、2及び4週）の各時点で実施した手順は、安全性及び有効性の測定、並びに眼圧評価であった。眼圧は朝の投与前、投与2時間後及び7時間後に測定した。来院6（投与後4週）の試験手順終了後、被験者は試験を完了した。早期中止した被験者については、来院6（投与後4週）に予定されたすべての検査及び散瞳下眼底検査を含む最終来院が完了していることを確認することとした。

2.7.3.2.2.6 有効性評価項目

（1） 主要評価項目

0.4%リパスジル点眼液に対する0.02% STN1013900点眼液の投与後4週（29日目）の日中平均眼圧の平均値

(2) 副次評価項目

0.4% リパスジル点眼液 BID に対する 0.02% STN1013900 点眼液 QD の以下の比較：

- 投与後 1 週及び 2 週（それぞれ 8 日目及び 15 日目）の平均日中眼圧
- 投与後の各来院時における平均日中眼圧のベースラインからの平均変化量
- 投与後の各来院時における平均日中眼圧のベースラインからの平均変化率
- 投与後の各時点における平均眼圧
- 投与後の各時点における日中眼圧で調整したベースラインからの平均変化量
- 投与後の各時点における日中眼圧で調整したベースラインからの平均変化率
- 予め規定された平均日中眼圧の平均値、平均変化量及び平均変化率を達成した被験者の割合

2.7.3.2.2.7 結果

表 2.7.3.2-5 に示すとおり、投与後 4 週における STN1013900 群 とリパスジル群 の平均日中眼圧 (LS Mean±SE) について、STN1013900 群で 15.96±0.157 mmHg、リパスジル群で 17.71±0.155 mmHg であり、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。対側眼においても同様の結果が得られた。

表 2.7.3.2-5. 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

表 2.7.3.2-6 に示すとおり、投与後 1 週及び 2 週の平均日中眼圧 (LS Mean) は、リパスジル群と比較して、STN1013900 群は有意水準 0.05 で統計的に有意に (p <0.0001) 低かった。

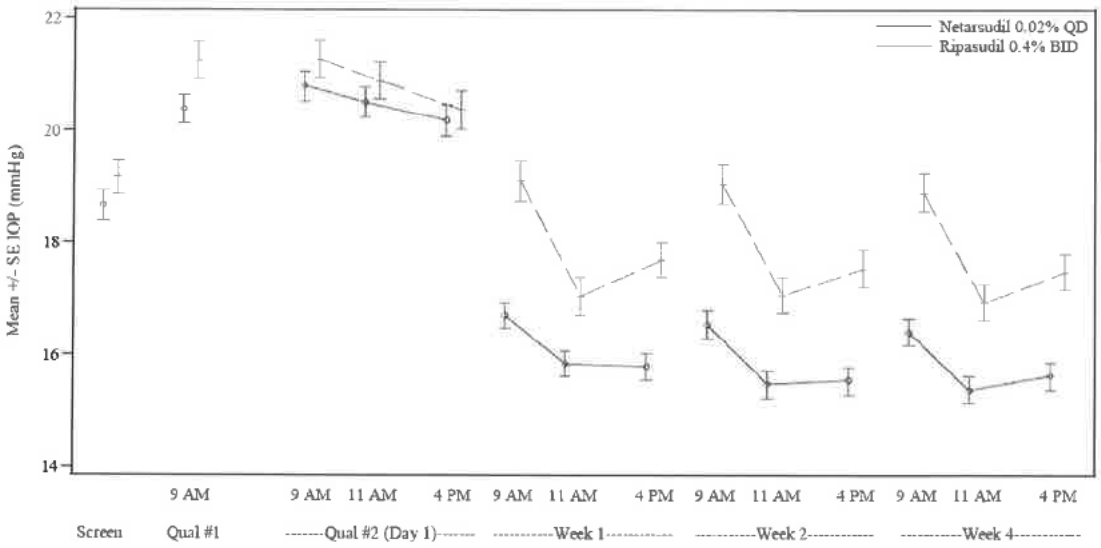
表 2.7.3.2-6. ANCOVA for Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (mmHg) at Weeks 1 and 2 - Multiple Imputations (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)
V4: Week 1 (Day 8) - Diurnal Mean		
N	122	123
LS Mean	16.28	17.87
SE	0.143	0.141
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.59	
SE for the Difference	0.201	
95% 2-Sided CI	(-1.98, -1.20)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15) - Diurnal Mean		
N	122	123
LS Mean	16.02	17.83
SE	0.168	0.166
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.81	
SE for the Difference	0.236	
95% 2-Sided CI	(-2.28, -1.35)	
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 1 or Week 2 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 14.2.1.1.2

表 2.7.3.2-7 に示すとおり、平均日中眼圧のベースラインからの平均変化量は、投与後のすべての来院において、リパスジル群と比較して、STN1013900 群で有意水準 0.05 で統計的に有意に大

きかった (p <0.0001)。投与後 4 週の平均日中眼圧のベースラインからの平均変化量は、STN1013900 群で-4.65 mmHg であり、リパスジル群では-2.98 mmHg であった。



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

図 2.7.3.2-2. Mean +/- SE Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Treatment Group, Visit, and Time Point Intent-to-Treat Population (ODO)

表 2.7.3.2-7. Mean and Mean Change from Baseline in Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Visit and Time Point - Multiple Imputations (Intent -to- Treat Population)

	0.02% STN1013900 QD (N=122)		Ripasudil 0.4% BID (N=123)	
Visit, Time Point Statistic	**Actual**	**Change from Baseline**	**Actual**	**Change from Baseline**
V1: Screening				
N	122		123	
Mean (SE)	18.668 (0.2625)		19.159 (0.2955)	
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-0.49			
SE for the Difference	0.395			
95% 2-Sided CI	(-1.27, 0.29)			
p-value	0.2161			
V2: Qualification Visit 1, 09:00 Hours				

Confidential

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) Actual	 Change from Baseline	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Actual	 Change from Baseline
N	122		123	
Mean (SE)	20.385 (0.2566)		21.256 (0.3362)	
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-0.87			
SE for the Difference	0.423			
95% 2-Sided CI	(-1.70, -0.04)			
p-value	0.0408*			
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 09:00 Hours				
N	122		123	
Mean (SE)	20.779 (0.2579)		21.260 (0.3256)	
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-0.48			
SE for the Difference	0.416			
95% 2-Sided CI	(-1.30, 0.34)			
p-value	0.2480			
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 11:00 Hours				
N	122		123	
Mean (SE)	20.484 (0.2641)		20.874 (0.3215)	
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-0.39			
SE for the Difference	0.416			
95% 2-Sided CI	(-1.21, 0.43)			
p-value	0.3494			
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 16:00 Hours				
N	122		123	
Mean (SE)	20.164 (0.2642)		20.358 (0.3348)	
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-0.19			
SE for the Difference	0.427			
95% 2-Sided CI	(-1.03, 0.65)			
p-value	0.6502			
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), Diurnal Mean				
N	122		123	
Mean (SE)	20.475 (0.2510)		20.830 (0.3198)	
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-0.35			
SE for the Difference	0.407			
95% 2-Sided CI	(-1.16, 0.45)			
p-value	0.3840			
V4: Week 1 (Day 8), 09:00 Hours				
N	122	122	123	123
Mean (SE)	16.733 (0.2311)	-4.046 (0.1772)	19.106 (0.3573)	-2.154 (0.1668)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.37	-1.89		
SE for the Difference	0.426	0.243		
95% 2-Sided CI	(-3.21, -1.54)	(-2.37, -1.41)		

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) Actual	Change from Baseline	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Actual	Change from Baseline
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V4: Week 1 (Day 8), 11:00 Hours				
N	122	122	123	123
Mean (SE)	15.841 (0.2291)	-4.643 (0.1900)	17.155 (0.3398)	-3.719 (0.1761)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.31	-0.92		
SE for the Difference	0.410	0.259		
95% 2-Sided CI	(-2.12, -0.51)	(-1.43, -0.42)		
p-value	0.0014**	0.0004***		
V4: Week 1 (Day 8), 16:00 Hours				
N	122	122	123	123
Mean (SE)	15.831 (0.2312)	-4.333 (0.2093)	17.788 (0.3217)	-2.570 (0.1896)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.96	-1.76		
SE for the Difference	0.396	0.282		
95% 2-Sided CI	(-2.73, -1.18)	(-2.31, -1.21)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V4: Week 1 (Day 8), Diurnal Mean				
N	122	122	123	123
Mean (SE)	16.134 (0.2147)	-4.341 (0.1603)	18.016 (0.3263)	-2.814 (0.1397)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.88	-1.53		
SE for the Difference	0.391	0.212		
95% 2-Sided CI	(-2.65, -1.12)	(-1.94, -1.11)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V5: Week 2 (Day 15), 09:00 Hours				
N	122	122	123	123
Mean (SE)	16.561 (0.2427)	-4.218 (0.2037)	19.163 (0.3586)	-2.097 (0.1934)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.60	-2.12		
SE for the Difference	0.434	0.281		
95% 2-Sided CI	(-3.45, -1.75)	(-2.67, -1.57)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V5: Week 2 (Day 15), 11:00 Hours				
N	122	122	123	123
Mean (SE)	15.481 (0.2513)	-5.003 (0.2101)	17.150 (0.3414)	-3.724 (0.2059)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.67	-1.28		
SE for the Difference	0.424	0.294		
95% 2-Sided CI	(-2.50, -0.84)	(-1.85, -0.70)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) Actual	 Change from Baseline	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Actual	 Change from Baseline
V5: Week 2 (Day 15), 16:00 Hours				
N	122	122	123	123
Mean (SE)	15.582 (0.2480)	-4.582 (0.2052)	17.623 (0.3472)	-2.734 (0.2232)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.04	-1.85		
SE for the Difference	0.427	0.302		
95% 2-Sided CI	(-2.88, -1.20)	(-2.44, -1.25)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V5: Week 2 (Day 15), Diurnal Mean				
N	122	122	123	123
Mean (SE)	15.874 (0.2281)	-4.601 (0.1728)	17.979 (0.3366)	-2.852 (0.1759)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.10	-1.75		
SE for the Difference	0.407	0.247		
95% 2-Sided CI	(-2.90, -1.31)	(-2.23, -1.27)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V6: Week 4 (Day 29), 09:00 Hours				
N	122	122	123	123
Mean (SE)	16.421 (0.2278)	-4.357 (0.1982)	18.980 (0.3487)	-2.281 (0.1964)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.56	-2.08		
SE for the Difference	0.417	0.278		
95% 2-Sided CI	(-3.38, -1.74)	(-2.62, -1.53)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V6: Week 4 (Day 29), 11:00 Hours				
N	122	122	123	123
Mean (SE)	15.387 (0.2436)	-5.096 (0.2031)	17.015 (0.3366)	-3.859 (0.1879)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.63	-1.24		
SE for the Difference	0.416	0.277		
95% 2-Sided CI	(-2.44, -0.81)	(-1.78, -0.69)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V6: Week 4 (Day 29), 16:00 Hours				
N	122	122	123	123
Mean (SE)	15.660 (0.2434)	-4.504 (0.2157)	17.547 (0.3295)	-2.811 (0.2074)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.89	-1.69		
SE for the Difference	0.409	0.298		
95% 2-Sided CI	(-2.69, -1.08)	(-2.28, -1.11)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V6: Week 4 (Day 29), Diurnal Mean				

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) Actual	0.02% STN1013900 QD (N=122) Change from Baseline	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Actual	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Change from Baseline
N	122	122	123	123
Mean (SE)	15.823 (0.2199)	-4.653 (0.1701)	17.847 (0.3246)	-2.983 (0.1622)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.02	-1.67		
SE for the Difference	0.393	0.235		
95% 2-Sided CI	(-2.79, -1.26)	(-2.13, -1.21)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		

Abbreviations: BID = Twice per Day; CI = Confidence Interval; ODO = Observed Data Only; 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. Percent change from baseline is defined as: [(Post-baseline IOP minus the Time-Consistent Baseline IOP)/ Baseline Time-Consistent IOP]*100. The diurnal IOP mean 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 two-sample t-tests comparing 0.02% STN1013900 with Ripasudil 0.4%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.2.2.1.1

表 2.7.3.2-8 に示すとおり、平均日中眼圧のベースラインからの平均変化率は、投与後のすべての来院において、リパスジル群に比べ STN1013900 群が有意水準 0.05 で統計的に有意に大きかった (p<0.0001)。投与後 4 週の平均日中眼圧のベースラインからの平均変化率は、STN1013900 群で-22.62%、リパスジル群で-14.34%であった。

表 2.7.3.2-8. Mean Percent Change from Baseline in Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Visit and Time Point– Observed Data (Intent-to-Treat Population)

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) Percent Change from Baseline	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Percent Change from Baseline
V4: Week 1 (Day 8), 09:00 Hours		
N	120	123
Mean (SD)	-19.308 (8.3334)	-10.273 (8.6641)
Median	-19.173	-11.111
Min, Max	-40.43, 0.00	-39.39, 13.79
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-9.03	
SE for the Difference	1.091	
95% 2-Sided CI	(-11.18, -6.89)	
p-value	<0.0001***	
V4: Week 1 (Day 8), 11:00 Hours		
N	118	121
Mean (SD)	-22.403 (8.8977)	-18.050 (8.8376)
Median	-23.467	-18.000

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) Percent Change from Baseline	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Percent Change from Baseline
Min, Max	-50.00, 0.00	-41.94, 5.56
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-4.35	
SE for the Difference	1.147	
95% 2-Sided CI	(-6.61, -2.09)	
p-value	0.0002***	
V4: Week 1 (Day 8), 16:00 Hours		
N	118	121
Mean (SD)	-21.123 (10.1415)	-12.318 (9.6094)
Median	-21.502	-11.765
Min, Max	-42.86, 17.14	-34.09, 11.76
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-8.81	
SE for the Difference	1.278	
95% 2-Sided CI	(-11.32, -6.29)	
p-value	<0.0001***	
V4: Week 1 (Day 8), Diurnal Mean		
N	120	123
Mean (SD)	-21.007 (7.5325)	-13.489 (7.3300)
Median	-21.354	-14.053
Min, Max	-37.30, -1.65	-36.18, 3.45
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-7.52	
SE for the Difference	0.953	
95% 2-Sided CI	(-9.40, -5.64)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 09:00 Hours		
N	118	121
Mean (SD)	-20.056 (9.5331)	-9.982 (9.8125)
Median	-20.000	-10.638
Min, Max	-40.43, 9.09	-32.26, 18.75
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-10.07	
SE for the Difference	1.252	
95% 2-Sided CI	(-12.54, -7.61)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 11:00 Hours		
N	118	121
Mean (SD)	-24.294 (9.9866)	-17.868 (10.1028)
Median	-25.000	-17.647
Min, Max	-50.00, 5.88	-42.00, 13.64
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-6.43	
SE for the Difference	1.300	
95% 2-Sided CI	(-8.99, -3.87)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 16:00 Hours		
N	118	121
Mean (SD)	-22.545 (10.1944)	-13.131 (11.5229)
Median	-23.669	-13.043
Min, Max	-43.59, 18.75	-38.30, 27.27
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-9.41	

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) Percent Change from Baseline	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Percent Change from Baseline
SE for the Difference	1.409	
95% 2-Sided CI	(-12.19, -6.64)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), Diurnal Mean		
N	118	121
Mean (SD)	-22.392 (8.2376)	-13.756 (8.8680)
Median	-23.032	-14.053
Min, Max	-42.04, 5.66	-31.91, 19.44
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-8.64	
SE for the Difference	1.108	
95% 2-Sided CI	(-10.82, -6.45)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), 09:00 Hours		
N	118	120
Mean (SD)	-20.663 (9.3076)	-10.755 (10.1001)
Median	-21.739	-11.765
Min, Max	-42.31, 12.50	-33.33, 27.78
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-9.91	
SE for the Difference	1.260	
95% 2-Sided CI	(-12.39, -7.43)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), 11:00 Hours		
N	118	120
Mean (SD)	-24.793 (9.4826)	-18.594 (9.4498)
Median	-25.543	-18.634
Min, Max	-44.44, 0.00	-50.00, 16.67
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-6.20	
SE for the Difference	1.227	
95% 2-Sided CI	(-8.62, -3.78)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), 16:00 Hours		
N	118	120
Mean (SD)	-22.055 (10.5765)	-13.363 (10.3477)
Median	-22.902	-13.485
Min, Max	-42.86, 20.00	-41.67, 17.65
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-8.69	
SE for the Difference	1.356	
95% 2-Sided CI	(-11.36, -6.02)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), Diurnal Mean		
N	118	120
Mean (SD)	-22.623 (8.0049)	-14.335 (8.2466)
Median	-23.081	-14.222
Min, Max	-39.73, 0.00	-36.22, 18.50
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-8.29	
SE for the Difference	1.054	
95% 2-Sided CI	(-10.36, -6.21)	