Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) Percent Change from Baseline	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Percent Change from Baseline
p-value	<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 14.2.4.1

表 2.7.3.2-9 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 群の方はリパスジル群と比較して高い達成率を示し、ほとんどの項目で統計的に有意であった。

表 2.7.3.2-9. Categorical Summary in Study Eye Diurnal Mean Intraocular Pressure (mmHg) by Visit - Observed Data (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) n (%)	Ripasudil 0.4% BID (N=123) n (%)	p-value [3]
V4: Week 1 (Day 8) - Diurnal Mean IOP (mmHg)	120	123	
<= 24	120 (100.0)	116 (94.3)	0.0143*
<= 23	119 (99.2)	112 (91.1)	0.0053**
<= 22	119 (99.2)	110 (89.4)	0.0014**
<= 21	117 (97.5)	105 (85.4)	0.0009***
<= 20	115 (95.8)	96 (78.0)	<0.0001***
<= 19	105 (87.5)	82 (66.7)	0.0001***
<= 18	97 (80.8)	68 (55.3)	<0.0001***
<= 17	80 (66.7)	53 (43.1)	0.0003***
<= 16	65 (54.2)	42 (34.1)	0.0019**
<= 15	44 (36.7)	27 (22.0)	0.0162*
<= 14	28 (23.3)	14 (11.4)	0.0172*
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	120	123	
>= 0	120 (100.0)	121 (98.4)	0.4980
>= 2	109 (90.8)	89 (72.4)	0.0002***
>= 4	74 (61.7)	28 (22.8)	<0.0001***
>= 6	21 (17.5)	3 (2.4)	<0.0001***
>= 8	4 (3.3)	0	0.0580
>= 10	0	0	---

V4: Week 1 (Day 8) - Diurnal Mean

Visit Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) n (%)	Ripasudil 0.4% BID (N=123) n (%)	p-value [3]
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	120	123	
>= 5	118 (98.3)	106 (86.2)	0.0005***
>= 10	109 (90.8)	84 (68.3)	<0.0001***
>= 15	91 (75.8)	53 (43.1)	<0.0001***
>= 20	69 (57.5)	22 (17.9)	<0.0001***
>= 25	34 (28.3)	7 (5.7)	<0.0001***
>= 30	15 (12.5)	2 (1.6)	0.0008***
>= 35	3 (2.5)	1 (0.8)	0.3658
>= 40	0	0	---
V5: Week 2 (Day 15) - Diurnal Mean IOP (mmHg)	118	121	
<= 24	118 (100.0)	114 (94.2)	0.0143*
<= 23	118 (100.0)	113 (93.4)	0.0070**
<= 22	117 (99.2)	108 (89.3)	0.0014**
<= 21	116 (98.3)	106 (87.6)	0.0017**
<= 20	113 (95.8)	93 (76.9)	<0.0001***
<= 19	106 (89.8)	87 (71.9)	0.0005***
<= 18	92 (78.0)	76 (62.8)	0.0112*
<= 17	82 (69.5)	56 (46.3)	0.0004***
<= 16	67 (56.8)	41 (33.9)	0.0004***
<= 15	46 (39.0)	24 (19.8)	0.0017**
<= 14	35 (29.7)	12 (9.9)	0.0001***
V5: Week 2 (Day 15) - Diurnal Mean IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	118	121	
>= 0	117 (99.2)	113 (93.4)	0.0357*
>= 2	111 (94.1)	86 (71.1)	<0.0001***
>= 4	81 (68.6)	30 (24.8)	<0.0001***
>= 6	32 (27.1)	10 (8.3)	0.0001***
>= 8	6 (5.1)	0	0.0136*
>= 10	0	0	---
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	118	121	
>= 5	116 (98.3)	102 (84.3)	0.0001***
>= 10	108 (91.5)	84 (69.4)	<0.0001***
>= 15	97 (82.2)	52 (43.0)	<0.0001***
>= 20	76 (64.4)	24 (19.8)	<0.0001***
>= 25	49 (41.5)	16 (13.2)	<0.0001***
>= 30	19 (16.1)	4 (3.3)	0.0008***
>= 35	4 (3.4)	0	0.0579
>= 40	2 (1.7)	0	0.2427
V6: Week 4 (Day 29) - Diurnal Mean IOP (mmHg)	118	120	
<= 24	118 (100.0)	116 (96.7)	0.1219
<= 23	118 (100.0)	112 (93.3)	0.0069**
<= 22	117 (99.2)	108 (90.0)	0.0027**
<= 21	116 (98.3)	103 (85.8)	0.0005***
<= 20	111 (94.1)	98 (81.7)	0.0049**
<= 19	106 (89.8)	86 (71.7)	0.0005***
<= 18	98 (83.1)	69 (57.5)	<0.0001***

Visit Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) n (%)	Ripasudil 0.4% BID (N=123) n (%)	p-value [3]
<= 17	88 (74.6)	52 (43.3)	<0.0001***
<= 16	75 (63.6)	44 (36.7)	<0.0001***
<= 15	46 (39.0)	27 (22.5)	0.0074**
<= 14	27 (22.9)	15 (12.5)	0.0417*
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	118	120	
>= 0	118 (100.0)	115 (95.8)	0.0599
>= 2	110 (93.2)	93 (77.5)	0.0008***
>= 4	82 (69.5)	31 (25.8)	<0.0001***
>= 6	29 (24.6)	7 (5.8)	<0.0001***
>= 8	5 (4.2)	2 (1.7)	0.2787
>= 10	1 (0.8)	0	0.4958
V6: Week 4 (Day 29) - Diurnal Mean			
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	118	120	
>= 5	115 (97.5)	109 (90.8)	0.0504
>= 10	108 (91.5)	88 (73.3)	0.0003***
>= 15	100 (84.7)	53 (44.2)	<0.0001***
>= 20	78 (66.1)	27 (22.5)	<0.0001***
>= 25	47 (39.8)	9 (7.5)	<0.0001***
>= 30	23 (19.5)	5 (4.2)	0.0002***
>= 35	4 (3.4)	2 (1.7)	0.4442
>= 40	0	0	---

Abbreviations: BID = Twice per Day; ODO = Observed Data Only; QD = Once per Day
Note: Baseline refers to the Visit 3 (Day 1) data at the corresponding time point (i.e., diurnally adjusted baseline or mean diurnal baseline). Percentages are based on the number of subjects in a given treatment group with non-missing values for the population being analyzed. The 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] 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] The p-values are from Fisher's exact test comparing the incidence between 0.02% STN1013900 QD and Ripasudil 0.4%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.2.5.1

2.7.3.2.2.8 結論

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±0.155mmHg 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。

2.7.3.2.3 国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) 添付資料 5.3.5.1-4

2.7.3.2.3.1 治験の標題

0.02% STN1013900 点眼液の 0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした、0.005%ラタノプロスト点眼液併用におけるプラセボ対照無作為化二重遮蔽比較試験－第III相、検証的試験－

2.7.3.2.3.2 目的

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検証する。あわせて安全性についても評価する。

2.7.3.2.3.3 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

2.7.3.2.3.4 対象被験者

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と診断された患者

2.7.3.2.3.5 方法

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を有する日本人患者を対象として、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。6 週間の 0.005%ラタノプロスト点眼液投与で眼圧下降作用が不十分であった被験者を対象に適格性を確認し症例登録を行い、無作為に 0.02% STN1013900 群又はプラセボ群のいずれかに割付け、治療期間に移行した。4 週間の治療期間では、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、4 週間点眼し、0.02% STN1013900 点眼液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検証した。あわせて安全性についても評価した。

2.7.3.2.3.6 主要有効性評価項目

(1) 主要評価項目

- 治験使用薬投与後 4 週 (Day 29) の平均日中眼圧

(2) 副次評価項目

治験使用薬投与後 1 週 (Day 8) 及び 2 週 (Day 15) の時点での平均日中眼圧

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

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率

治験使用薬投与後の各測定時点における眼圧

治験使用薬投与後の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化量

治験使用薬投与後の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化率

平均日中眼圧について、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

2.7.3.2.3.7 結果

表 2.7.3.2-10 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。

表 2.7.3.2-10. 治験使用薬投与後 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

表 2.7.3.2-11 に示すとおり、副次評価項目である治験使用薬投与後 1 週 (Day 8) 及び 2 週 (Day 15) の平均日中眼圧 (LS Mean) における群間差（両側 95%信頼区間）は、治験使用薬投与後 1 週では -2.47 (-2.89～-2.04) mmHg、p 値は 0.0001 未満、治験使用薬投与後 2 週では -2.41 (-2.87～-1.94) mmHg、p 値は 0.0001 未満であった。

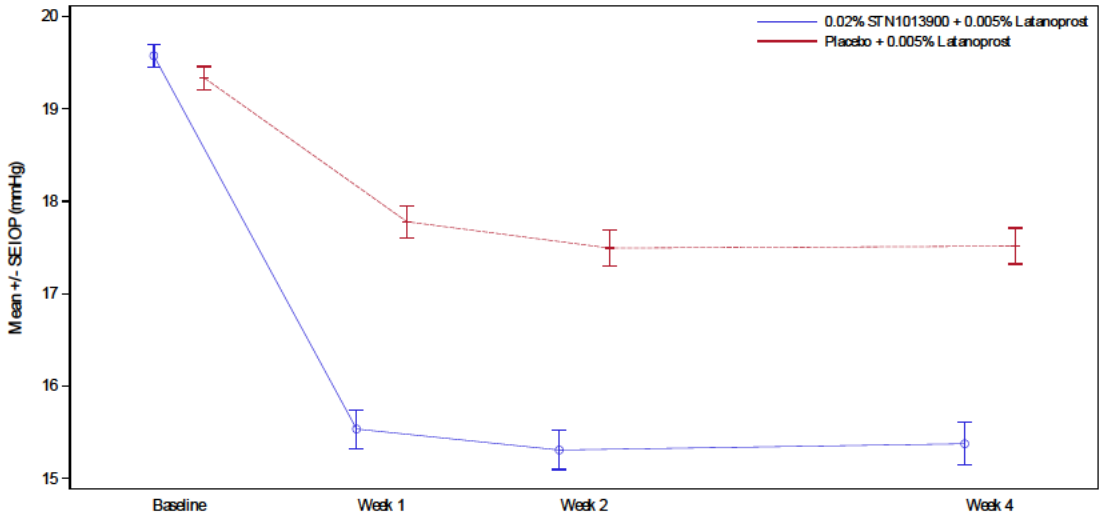
表 2.7.3.2-11. 治験使用薬投与後 1 週及び 2 週の平均日中眼圧 (mmHg)

（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)
V4: Week 1 (Day 8) - Diurnal Mean		
N	122	124
LS Mean	15.42	17.89
SE	0.153	0.151
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.47	
SE for the Difference	0.216	
95% 2-Sided CI	(-2.89, -2.04)	
p-value	<0.0001	
V5: Week 2 (Day 15) - Diurnal Mean		
N	122	124
LS Mean	15.21	17.62
SE	0.169	0.167
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.41	
SE for the Difference	0.238	
95% 2-Sided CI	(-2.87, -1.94)	
p-value	<0.0001	

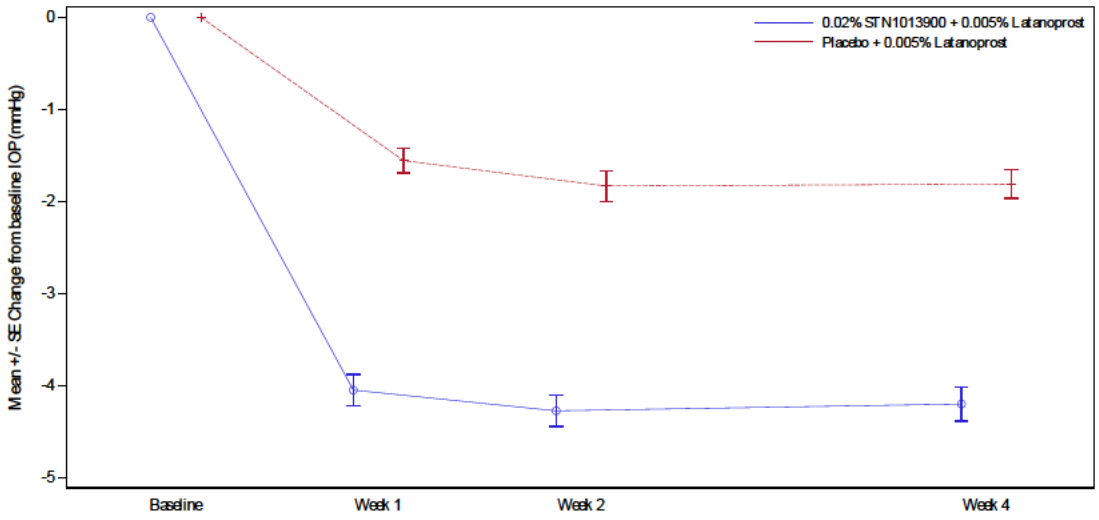
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. The ANCOVA model uses mean diurnal IOP at Week 4 as the response variable with baseline mean diurnal IOP as a covariate and treatment as the main effect where mean diurnal IOP is 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 14.2.1.1.2

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た。



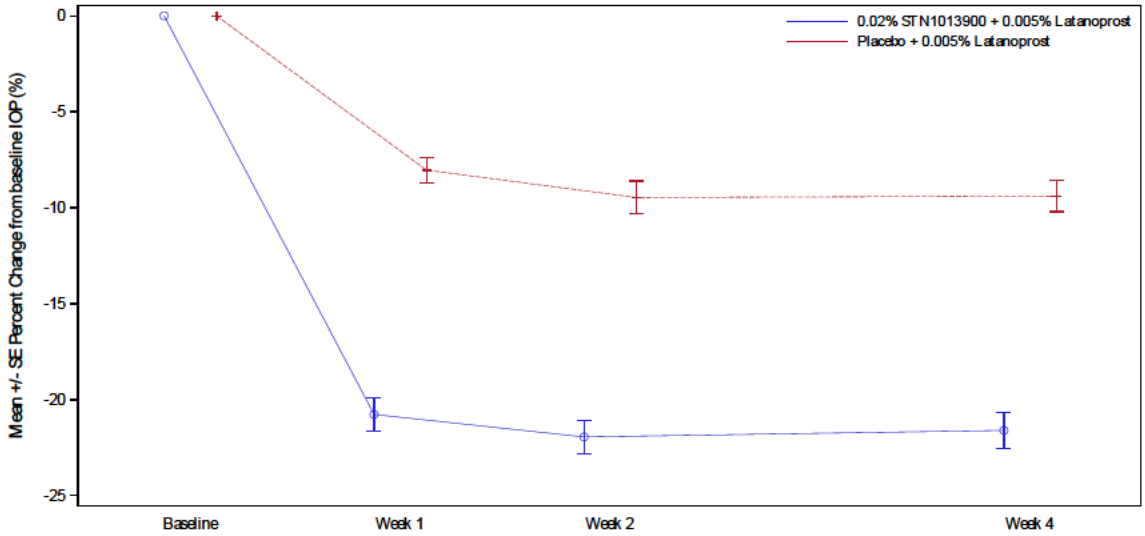
Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Figure 14.2.6.2

図 2.7.3.2-3. 治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧の推移（ITT 集団、試験眼）



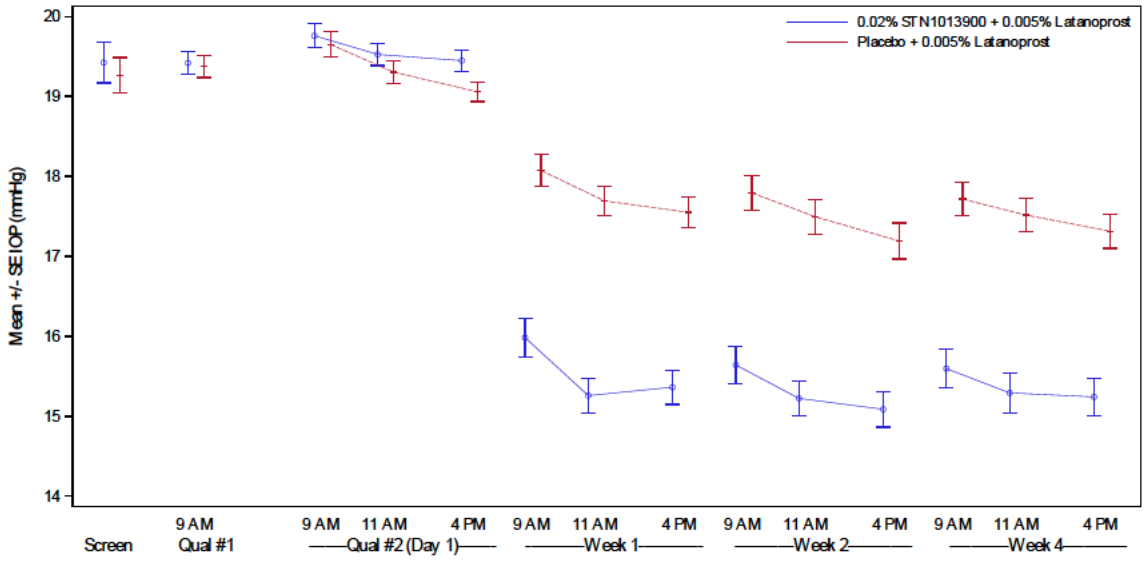
Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Figure 14.2.6.3

図 2.7.3.2-4. 治験使用薬投与後のベースラインからの各 Visit 時の平均日中眼圧変化量の推移（ITT 集団、試験眼）



Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Figure 14.2.6.4

図 2.7.3.2-5. 治験使用薬投与後のベースラインからの各 Visit 時の平均日中眼圧変化率の推移（ITT 集団、試験眼）



Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Figure 14.2.6.1

図 2.7.3.2-6. 治験使用薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における平均眼圧の推移（ITT 集団、試験眼）

Confidential

さらに、表 2.7.3.2-12 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も、STN1013900 群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 2.7.3.2-12. 各 Visit 時におけるカテゴリー別の被験者の割合の要約
（ITT 集団、試験眼、平均日中眼圧、観察例）

Visit Category	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	p-value [3]
V4: Week 1 (Day 8) - Diurnal Mean			
IOP (mmHg)	120	124	
<= 18	104 (86.7%)	74 (59.7%)	<0.0001
<= 17	88 (73.3%)	47 (37.9%)	<0.0001
<= 16	72 (60.0%)	22 (17.7%)	<0.0001
<= 15	57 (47.5%)	9 (7.3%)	<0.0001
<= 14	38 (31.7%)	2 (1.6%)	<0.0001
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	120	124	
>= 0	119 (99.2%)	114 (91.9%)	0.0101
>= 2	104 (86.7%)	46 (37.1%)	<0.0001
>= 4	68 (56.7%)	10 (8.1%)	<0.0001
>= 6	17 (14.2%)	1 (0.8%)	<0.0001
>= 8	2 (1.7%)	0	0.2408
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	120	124	
>= 5	112 (93.3%)	80 (64.5%)	<0.0001
>= 10	104 (86.7%)	43 (34.7%)	<0.0001
>= 15	86 (71.7%)	20 (16.1%)	<0.0001
>= 20	64 (53.3%)	8 (6.5%)	<0.0001
>= 25	36 (30.0%)	4 (3.2%)	<0.0001
>= 30	21 (17.5%)	1 (0.8%)	<0.0001
>= 35	9 (7.5%)	0	0.0014
>= 40	4 (3.3%)	0	0.0570
V5: Week 2 (Day 15) - Diurnal Mean			
IOP (mmHg)	121	123	
<= 18	108 (89.3%)	79 (64.2%)	<0.0001
<= 17	96 (79.3%)	56 (45.5%)	<0.0001
<= 16	77 (63.6%)	34 (27.6%)	<0.0001
<= 15	61 (50.4%)	17 (13.8%)	<0.0001
<= 14	46 (38.0%)	8 (6.5%)	<0.0001
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	121	123	
>= 0	119 (98.3%)	108 (87.8%)	0.0017
>= 2	108 (89.3%)	57 (46.3%)	<0.0001
>= 4	79 (65.3%)	15 (12.2%)	<0.0001
>= 6	22 (18.2%)	3 (2.4%)	<0.0001
>= 8	2 (1.7%)	0	0.2449
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	121	123	
>= 5	115 (95.0%)	86 (69.9%)	<0.0001
>= 10	107 (88.4%)	57 (46.3%)	<0.0001
>= 15	96 (79.3%)	32 (26.0%)	<0.0001
>= 20	73 (60.3%)	14 (11.4%)	<0.0001
>= 25	49 (40.5%)	11 (8.9%)	<0.0001
>= 30	24 (19.8%)	4 (3.3%)	<0.0001
>= 35	12 (9.9%)	0	0.0002
>= 40	2 (1.7%)	0	0.2449
V6: Week 4 (Day 29) - Diurnal Mean			
IOP (mmHg)	120	123	
<= 18	105 (87.5%)	71 (57.7%)	<0.0001
<= 17	95 (79.2%)	53 (43.1%)	<0.0001
<= 16	78 (65.0%)	36 (29.3%)	<0.0001
<= 15	64 (53.3%)	20 (16.3%)	<0.0001
<= 14	41 (34.2%)	4 (3.3%)	<0.0001
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	120	123	
>= 0	117 (97.5%)	111 (90.2%)	0.0300
>= 2	110 (91.7%)	60 (48.8%)	<0.0001

Visit Category	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	p-value [3]
>= 4	69 (57.5%)	14 (11.4%)	<0.0001
>= 6	23 (19.2%)	1 (0.8%)	<0.0001
>= 8	2 (1.7%)	0	0.2428
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	120	123	
>= 5	115 (95.8%)	82 (66.7%)	<0.0001
>= 10	108 (90.0%)	57 (46.3%)	<0.0001
>= 15	91 (75.8%)	30 (24.4%)	<0.0001
>= 20	72 (60.0%)	16 (13.0%)	<0.0001
>= 25	45 (37.5%)	8 (6.5%)	<0.0001
>= 30	23 (19.2%)	1 (0.8%)	<0.0001
>= 35	13 (10.8%)	0	<0.0001
>= 40	3 (2.5%)	0	0.1189

Note: Baseline refers to the Visit 3 (Day 1) data at the corresponding time point (i.e., diurnally adjusted baseline or mean diurnal baseline). Percentages are based on the number of subjects in a given treatment group with non-missing values for the population being analyzed. The diurnal IOP is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points.
[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] The p-values are from Fisher's exact test comparing the incidence between 0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost and Placebo + 0.005% Latanoprost.
Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.4

また、ITT 集団の観察例を対象に種々の因子で部分集団解析したいずれの部分集団でも、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た。

2.7.3.2.3.8 結論

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、0.02% STN1013900 点眼液は、プラセボ点眼液と比較して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) について優越性が検証された。また、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。

2.7.3.2.4 国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) 添付資料 5.3.5.2-1

2.7.3.2.4.1 治験の標題

0.02% STN1013900 点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした単剤、0.005%ラタノプロスト点眼液併用及び 0.5%チモロール点眼液併用におけるオープンラベル長期投与試験－第III相－

2.7.3.2.4.2 目的

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 52 週間にわたって評価する。

2.7.3.2.4.3 デザイン

非遮蔽、無作為化、多施設共同試験

2.7.3.2.4.4 対象被験者

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

2.7.3.2.4.5 方法

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 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。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、投与後 52 週の安全性及び有効性について検討した。

2.7.3.2.4.6 有効性評価項目

各被験者の眼圧、眼病歴及び眼科検査結果等に基づき、被験者の適格性を確認した。被験者の片眼のみが適格である場合、その片眼を試験眼とした。被験者の両眼とも適格である場合、試験眼は 2 回目の適格性確認［Visit 3（Day 1、適格性確認 2）］の 9 時の眼圧値が高かった方の眼とした。Visit 3（Day 1、適格性確認 2）の 9 時の眼圧値が両眼で等しい場合は、右眼を試験眼とした。治療は各被験者の両眼に行った。

（1） 主要評価項目

治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧

(2) 副次評価項目

- 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
- 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率
- 治験使用薬投与後の各測定時点における眼圧
- 治験使用薬投与後の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化量
- 治験使用薬投与後の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化率
- 平均日中眼圧について、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

2.7.3.2.4.7 結果

FAS における各 Visit 時の平均日中眼圧（9 時、11 時及び 16 時の 3 時点の眼圧の平均）及び各測定時点における眼圧の推移を表 2.7.3.2-13 に示した。

主要評価項目の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。

また、0.005%ラタノプロスト点眼液と併用したグループ 3 及び 0.5%チモロール点眼液と併用したグループ 4 では、組入れ基準（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 35 mmHg 未満）が同一で STN1013900 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) のすべての測定時点において相加的な眼圧下降作用が認められた。

副次評価項目においても、すべての項目において、いずれのグループにおいても 52 週間にわたり安定した眼圧下降作用を有することが示された。また、0.005%ラタノプロスト点眼液及び 0.5%チモロール点眼液と併用したグループ 3 及びグループ 4 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。

表 2.7.3.2-13.各 Visit 時の平均日中眼圧及び各測定時点における平均眼圧の推移 (FAS, Study Eye)

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Observed	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Observed	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Observed	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Observed
V1: Screening				
N	67	62	65	66
Mean (SD)	17.09 (2.640)	21.18 (3.025)	20.73 (2.688)	20.94 (2.725)
SE	0.323	0.384	0.333	0.335
Median	16.20	22.00	21.00	21.25
Min, Max	13.0, 25.5	15.0, 28.0	14.0, 28.0	15.5, 28.0
V2: Qualification Visit 1, 09:00 Hours				
N	67	62	65	66
Mean (SD)	17.98 (1.880)	23.64 (2.278)	23.15 (1.936)	23.08 (1.990)
SE	0.230	0.289	0.240	0.245
Median	18.00	23.00	23.00	22.50
Min, Max	15.0, 24.0	17.0, 32.0	19.0, 30.0	19.0, 29.5
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 09:00 Hours				
N	67	62	65	66
Mean (SD)	18.04 (1.781)	23.69 (1.852)	23.65 (2.058)	23.68 (1.779)
SE	0.218	0.235	0.255	0.219
Median	18.00	23.00	23.00	23.00
Min, Max	15.0, 21.5	22.0, 30.0	22.0, 33.5	22.0, 31.5
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 11:00 Hours				
N	67	62	65	66
Mean (SD)	17.94 (1.823)	23.46 (2.156)	23.45 (1.885)	23.35 (2.081)
SE	0.223	0.274	0.234	0.256
Median	18.00	23.00	23.00	23.00
Min, Max	15.0, 23.0	18.0, 33.0	17.0, 29.0	18.5, 33.5
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 16:00 Hours				
N	67	62	65	66
Mean (SD)	17.43 (1.692)	23.06 (2.176)	23.15 (2.323)	23.20 (2.226)
SE	0.207	0.276	0.288	0.274
Median	17.00	22.50	22.50	23.00
Min, Max	15.0, 22.0	17.5, 32.0	17.0, 32.0	16.0, 33.5
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), Diurnal Mean				
N	67	62	65	66
Mean (SD)	17.81 (1.586)	23.40 (1.816)	23.42 (1.848)	23.41 (1.882)
SE	0.194	0.231	0.229	0.232
Median	17.83	23.00	23.00	23.00
Min, Max	15.2, 21.3	19.2, 31.0	18.7, 29.7	18.8, 32.8
V4: Week 2, 09:00 Hours				
N	65	60	63	65
Mean (SD)	14.49 (1.873)	19.25 (2.938)	16.63 (3.091)	16.92 (2.683)
SE	0.232	0.379	0.389	0.333
Median	14.00	19.10	16.00	16.50
Min, Max	10.5, 19.0	12.0, 25.0	10.0, 25.0	11.5, 24.0

Confidential

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Observed	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Observed	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Observed	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Observed
V4: Week 2, 11:00 Hours				
N	65	60	62	64
Mean (SD)	13.90 (1.854)	18.48 (2.929)	16.04 (2.949)	16.29 (2.605)
SE	0.230	0.378	0.375	0.326
Median	14.00	19.00	15.75	16.25
Min, Max	9.5, 18.5	12.0, 25.0	10.0, 26.0	11.5, 23.5
V4: Week 2, 16:00 Hours				
N	65	60	62	64
Mean (SD)	13.46 (1.853)	17.86 (3.110)	15.80 (3.091)	15.92 (2.367)
SE	0.230	0.401	0.393	0.296
Median	13.00	17.25	16.00	16.00
Min, Max	9.0, 18.0	11.0, 25.0	9.5, 25.0	10.0, 23.0
V4: Week 2, Diurnal Mean				
N	65	60	63	65
Mean (SD)	13.95 (1.706)	18.53 (2.838)	16.17 (2.905)	16.44 (2.410)
SE	0.212	0.366	0.366	0.299
Median	13.67	18.59	16.00	16.17
Min, Max	10.3, 18.2	12.0, 24.8	10.0, 25.3	11.0, 23.0
V5: Week 4, 09:00 Hours				
N	66	60	61	63
Mean (SD)	14.50 (2.081)	18.60 (3.354)	15.86 (3.119)	16.86 (2.586)
SE	0.256	0.433	0.399	0.326
Median	14.50	18.00	15.00	16.50
Min, Max	10.0, 22.5	9.5, 26.0	9.0, 25.0	12.0, 23.0
V5: Week 4, 11:00 Hours				
N	66	59	60	62
Mean (SD)	13.82 (1.663)	18.14 (3.402)	15.43 (2.940)	16.25 (2.437)
SE	0.205	0.443	0.380	0.310
Median	14.00	18.00	15.25	16.00
Min, Max	10.0, 17.0	10.0, 27.0	8.5, 23.0	10.0, 24.0
V5: Week 4, 16:00 Hours				
N	66	59	60	62
Mean (SD)	13.42 (1.950)	17.69 (3.399)	15.23 (3.046)	15.90 (2.183)
SE	0.240	0.442	0.393	0.277
Median	13.50	17.50	15.00	16.00
Min, Max	9.0, 17.0	10.0, 26.0	9.0, 24.0	12.0, 23.0
V5: Week 4, Diurnal Mean				
N	66	60	61	63
Mean (SD)	13.91 (1.623)	18.20 (3.200)	15.58 (2.981)	16.38 (2.285)
SE	0.200	0.413	0.382	0.288
Median	14.00	18.00	15.17	16.17
Min, Max	10.2, 17.1	9.8, 25.7	9.0, 23.5	12.0, 23.3
V6: Week 8, 09:00 Hours				
N	65	58	60	61

Confidential

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Observed	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Observed	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Observed	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Observed
Mean (SD)	14.53 (2.419)	18.61 (3.474)	15.93 (2.689)	16.21 (2.656)
SE	0.300	0.456	0.347	0.340
Median	14.00	19.00	15.75	16.00
Min, Max	11.0, 26.5	10.0, 28.0	10.0, 23.0	10.0, 23.0
V6: Week 8, 11:00 Hours				
N	63	55	57	59
Mean (SD)	14.32 (2.773)	18.03 (3.302)	15.70 (2.555)	15.70 (2.742)
SE	0.349	0.445	0.338	0.357
Median	14.00	18.00	15.00	16.00
Min, Max	10.0, 30.5	12.0, 28.0	10.0, 22.5	11.0, 24.0
V6: Week 8, 16:00 Hours				
N	62	55	57	59
Mean (SD)	13.94 (2.562)	17.85 (3.037)	15.59 (3.011)	15.76 (2.379)
SE	0.325	0.409	0.399	0.310
Median	14.00	18.00	15.00	16.00
Min, Max	8.5, 24.5	12.0, 25.0	10.0, 28.5	11.0, 24.0
V6: Week 8, Diurnal Mean				
N	65	58	60	61
Mean (SD)	14.31 (2.415)	18.24 (3.109)	15.72 (2.597)	15.86 (2.433)
SE	0.300	0.408	0.335	0.312
Median	14.00	18.17	15.33	16.00
Min, Max	10.5, 27.2	12.3, 26.3	10.0, 24.3	11.0, 23.7
V7: Week 12, 09:00 Hours				
N	59	51	53	57
Mean (SD)	14.80 (3.073)	19.02 (3.703)	15.67 (2.714)	16.37 (2.757)
SE	0.400	0.518	0.373	0.365
Median	14.00	18.00	15.00	16.00
Min, Max	11.0, 29.0	12.5, 27.0	9.5, 21.0	11.5, 23.0
V7: Week 12, 11:00 Hours				
N	57	47	50	53
Mean (SD)	14.24 (3.291)	18.15 (3.349)	15.58 (2.818)	16.15 (2.449)
SE	0.436	0.489	0.399	0.336
Median	14.00	18.00	15.25	16.00
Min, Max	9.0, 31.5	13.0, 27.5	9.0, 21.0	12.0, 21.5
V7: Week 12, 16:00 Hours				
N	57	47	50	52
Mean (SD)	13.95 (3.122)	17.62 (3.576)	15.55 (2.648)	15.91 (2.162)
SE	0.414	0.522	0.375	0.300
Median	14.00	17.00	15.00	16.00
Min, Max	8.0, 28.0	12.0, 27.0	9.5, 21.0	12.0, 21.0
V7: Week 12, Diurnal Mean				
N	59	52	53	58
Mean (SD)	14.39 (3.036)	18.30 (3.446)	15.66 (2.602)	16.33 (2.389)
SE	0.395	0.478	0.357	0.314
Median	14.00	17.67	15.67	16.00

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Observed	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Observed	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Observed	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Observed
Min, Max	9.7, 29.5	12.0, 27.2	9.3, 21.0	11.8, 23.0
V8: Week 26, 09:00 Hours				
N	47	38	46	44
Mean (SD)	14.18 (2.290)	19.00 (4.220)	16.11 (2.848)	16.48 (3.023)
SE	0.334	0.685	0.420	0.456
Median	14.00	18.50	15.50	16.00
Min, Max	10.0, 22.0	12.0, 30.5	10.0, 23.0	10.0, 24.0
V8: Week 26, 11:00 Hours				
N	45	37	41	42
Mean (SD)	13.71 (1.893)	18.26 (4.022)	15.35 (2.493)	16.04 (3.465)
SE	0.282	0.661	0.389	0.535
Median	14.00	18.00	15.00	15.00
Min, Max	10.0, 18.0	10.0, 28.0	10.0, 22.0	10.0, 27.0
V8: Week 26, 16:00 Hours				
N	44	37	41	42
Mean (SD)	13.22 (1.975)	18.00 (3.905)	14.95 (2.690)	15.49 (2.823)
SE	0.298	0.642	0.420	0.436
Median	13.00	19.00	14.50	15.00
Min, Max	10.0, 18.0	10.0, 28.0	10.0, 23.0	10.0, 25.5
V8: Week 26, Diurnal Mean				
N	47	38	46	44
Mean (SD)	13.78 (1.915)	18.64 (4.221)	15.71 (2.645)	16.14 (2.973)
SE	0.279	0.685	0.390	0.448
Median	13.83	18.67	15.00	15.92
Min, Max	10.3, 19.2	10.7, 30.5	10.0, 23.0	10.0, 25.5
V9: Week 40, 09:00 Hours				
N	38	33	35	36
Mean (SD)	14.51 (1.978)	18.06 (3.624)	15.67 (3.185)	15.82 (2.731)
SE	0.321	0.631	0.538	0.455
Median	15.00	18.00	15.00	15.50
Min, Max	10.5, 20.0	11.0, 28.0	10.0, 23.0	10.0, 21.0
V9: Week 40, 11:00 Hours				
N	38	33	32	36
Mean (SD)	14.14 (1.948)	17.92 (3.638)	15.11 (3.139)	15.88 (2.551)
SE	0.316	0.633	0.555	0.425
Median	14.00	18.00	14.00	16.00
Min, Max	10.0, 19.5	10.0, 25.5	10.0, 24.0	10.0, 20.5
V9: Week 40, 16:00 Hours				
N	38	33	32	36
Mean (SD)	13.93 (2.507)	17.65 (3.467)	15.08 (3.106)	15.65 (2.634)
SE	0.407	0.604	0.549	0.439
Median	14.00	17.00	15.00	16.00
Min, Max	10.0, 20.0	12.5, 25.0	10.0, 24.5	9.5, 22.5
V9: Week 40, Diurnal Mean				

Confidential

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Observed	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Observed	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Observed	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Observed
N	38	33	35	36
Mean (SD)	14.20 (1.972)	17.88 (3.440)	15.47 (3.092)	15.78 (2.483)
SE	0.320	0.599	0.523	0.414
Median	14.00	18.00	15.00	15.67
Min, Max	10.3, 19.3	11.7, 25.8	10.0, 23.8	9.8, 21.2
V10: Week 52, 09:00 Hours				
N	35	30	31	35
Mean (SD)	14.57 (2.355)	17.97 (3.282)	15.31 (2.906)	15.86 (2.972)
SE	0.398	0.599	0.522	0.502
Median	14.00	18.00	15.00	16.00
Min, Max	10.5, 20.5	12.5, 26.0	10.0, 21.0	11.0, 23.0
V10: Week 52, 11:00 Hours				
N	35	30	31	35
Mean (SD)	14.13 (1.968)	17.53 (3.076)	15.05 (3.176)	15.86 (2.838)
SE	0.333	0.562	0.570	0.480
Median	14.00	17.50	14.50	16.00
Min, Max	11.5, 18.0	13.0, 25.0	10.0, 21.0	11.5, 22.0
V10: Week 52, 16:00 Hours				
N	35	30	31	35
Mean (SD)	13.86 (2.540)	17.13 (3.399)	14.63 (3.217)	15.39 (2.488)
SE	0.429	0.620	0.578	0.421
Median	14.00	16.50	14.00	15.50
Min, Max	10.0, 23.0	12.5, 27.5	8.5, 21.0	10.0, 20.0
V10: Week 52, Diurnal Mean				
N	35	30	31	35
Mean (SD)	14.19 (2.130)	17.55 (3.056)	14.99 (2.992)	15.70 (2.682)
SE	0.360	0.558	0.537	0.453
Median	13.67	17.09	14.33	15.33
Min, Max	11.5, 20.0	12.7, 25.7	10.0, 21.0	11.0, 21.3

Abbreviations: IOP = Intraocular Pressure; SE = Standard Error.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed.
Baseline refers to the Visit 3 (Day 1) data at the corresponding time point.
Source:添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.1

表 2.7.3.2-14 に示すとおり、副次評価項目の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。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・変化率の平均値は、9 時、11 時、16 時の順に、それぞれ、グループ 1 で-3.19 mmHg～-3.72 mmHg・-17.38%～-20.55 %、-3.68 mmHg～-4.19 mmHg・-20.16%～-22.95%、-3.44 mmHg～-4.13

mmHg・-19.49%～-23.46%、グループ 2 で-4.46 mmHg～-5.77 mmHg・-18.78%～-24.45%、-5.02 mmHg～-5.73 mmHg・-21.31%～-24.74%、-5.15 mmHg～-5.78 mmHg・-22.54%～-25.36%、グループ 3 で-7.01 mmHg～-8.31 mmHg・-29.55%～-35.08%、-7.39 mmHg～-8.32 mmHg・-31.51%～-35.66%、-7.38 mmHg～-8.24 mmHg・-31.90%～-36.18%、グループ 4 で-6.75 mmHg～-7.90 mmHg・-28.34%～-33.26%、-7.14 mmHg～-7.89 mmHg・-30.34%～-33.40%、-7.34 mmHg～-7.74 mmHg・-31.25%～-33.56%で推移しており、日中すべての測定時点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、日中すべての測定時点で眼圧下降作用が認められた。更にほとんどの測定時点（74/84）において、20%以上の眼圧下降作用が認められた。

表 2.7.3.2-14. 治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧及び各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化量・変化率 (FAS, Study Eye)

	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)		0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)		0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)		0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	
Visit, Time Point Statistic	Change from BL	% Change from BL	Change from BL	% Change from BL	Change from BL	% Change from BL	Change from BL	% Change from BL
V4: Week 2, 09:00 Hours								
N	65	65	60	60	63	63	65	65
Mean (SD)	-3.60 (2.184)	-19.41 (11.460)	-4.46 (2.576)	-18.78 (11.018)	-7.01 (3.071)	-29.55 (12.097)	-6.75 (2.863)	-28.34 (11.409)
SE	0.271	1.421	0.333	1.422	0.387	1.524	0.355	1.415
Median	-4.00	-20.51	-5.00	-18.52	-7.00	-31.11	-7.00	-29.63
Min, Max	-10.0, 3.5	-47.6, 23.3	-10.0, 2.0	-45.5, 8.7	-15.0, -1.0	-54.5, -4.2	-14.0, 0.0	-50.0, 0.0
95% CI	-4.14, -3.06	-22.25, -16.57	-5.12, -3.79	-21.62, -15.93	-7.78, -6.23	-32.60, -26.50	-7.46, -6.04	-31.17, -25.51
V4: Week 2, 11:00 Hours								
N	65	65	60	60	62	62	64	64
Mean (SD)	-4.06 (2.049)	-22.27 (10.304)	-5.02 (2.574)	-21.31 (10.466)	-7.39 (2.665)	-31.51 (10.966)	-7.14 (2.610)	-30.34 (10.523)
SE	0.254	1.278	0.332	1.351	0.338	1.393	0.326	1.315
Median	-4.00	-22.50	-4.75	-19.57	-7.50	-33.33	-7.00	-30.14
Min, Max	-9.0, 1.5	-40.0, 8.8	-11.5, 0.0	-45.5, 0.0	-12.5, -2.0	-53.5, -9.1	-13.5, 0.0	-48.9, 0.0
95% CI	-4.57, -3.55	-24.82, -19.71	-5.68, -4.35	-24.02, -18.61	-8.06, -6.71	-34.30, -28.73	-7.79, -6.49	-32.97, -27.71
V4: Week 2, 16:00 Hours								
N	65	65	60	60	62	62	64	64
Mean (SD)	-4.02 (1.721)	-22.81 (9.154)	-5.29 (2.586)	-22.93 (10.808)	-7.39 (2.598)	-31.90 (10.995)	-7.34 (2.677)	-31.25 (10.158)
SE	0.213	1.135	0.334	1.395	0.330	1.396	0.335	1.270
Median	-4.00	-23.08	-5.00	-22.73	-7.25	-31.53	-7.00	-31.13
Min, Max	-8.0, 0.5	-43.8, 3.1	-13.0, 0.0	-50.0, 0.0	-12.0, -2.0	-53.7, -8.7	-14.5, -1.0	-58.3, -4.2
95% CI	-4.44, -3.59	-25.08, -20.54	-5.96, -4.62	-25.73, -20.14	-8.05, -6.73	-34.69, -29.11	-8.00, -6.67	-33.79, -28.72
V4: Week 2, Diurnal Mean								
N	65	65	60	60	63	63	65	65

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Change from BL	% Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Change from BL	% Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Change from BL	% Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Change from BL	% Change from BL
Mean (SD)	-3.89 (1.743)	-21.59 (8.989)	-4.92 (2.361)	-21.05 (10.057)	-7.26 (2.491)	-31.04 (10.436)	-7.00 (2.524)	-29.72 (10.020)
SE	0.216	1.115	0.305	1.298	0.314	1.315	0.313	1.243
Median	-3.83	-22.31	-4.84	-20.60	-7.17	-30.69	-7.00	-29.92
Min, Max	-8.0, 0.5	-40.7, 3.0	-10.8, 0.7	-44.0, 2.7	-12.3, -2.0	-52.4, -8.2	-13.3, 0.0	-50.7, 0.0
95% CI	-4.32, -3.46	-23.82, -19.36	-5.53, -4.31	-23.65, -18.45	-7.88, -6.63	-33.67, -28.41	-7.63, -6.38	-32.20, -27.23
V5: Week 4, 09:00 Hours								
N	66	66	60	60	61	61	63	63
Mean (SD)	-3.54 (2.349)	-19.17 (12.474)	-5.11 (2.977)	-21.58 (12.713)	-7.75 (3.264)	-32.68 (12.348)	-6.84 (2.451)	-28.81 (9.914)
SE	0.289	1.535	0.384	1.641	0.418	1.581	0.309	1.249
Median	-3.50	-19.46	-5.00	-21.74	-7.50	-31.91	-7.00	-30.16
Min, Max	-7.5, 6.0	-37.5, 36.4	-12.5, 2.0	-56.8, 8.7	-18.5, 0.0	-59.1, 0.0	-12.5, -1.0	-48.1, -4.5
95% CI	-4.12, -2.97	-22.23, -16.10	-5.88, -4.34	-24.86, -18.30	-8.58, -6.91	-35.84, -29.52	-7.46, -6.22	-31.30, -26.31
V5: Week 4, 11:00 Hours								
N	66	66	59	59	60	60	62	62
Mean (SD)	-4.11 (1.888)	-22.52 (9.560)	-5.30 (2.704)	-22.76 (11.723)	-7.98 (2.836)	-34.01 (11.763)	-7.23 (2.622)	-30.58 (10.240)
SE	0.232	1.177	0.352	1.526	0.366	1.519	0.333	1.301
Median	-4.25	-24.66	-5.00	-20.00	-7.50	-33.71	-7.00	-30.43
Min, Max	-8.0, 0.5	-37.5, 3.1	-11.0, 1.5	-50.0, 6.7	-14.5, -1.0	-63.0, -4.5	-14.0, 1.0	-54.5, 4.3
95% CI	-4.57, -3.64	-24.87, -20.17	-6.00, -4.59	-25.82, -19.71	-8.72, -7.25	-37.05, -30.97	-7.89, -6.56	-33.18, -27.98
V5: Week 4, 16:00 Hours								
N	66	66	59	59	60	60	62	62
Mean (SD)	-4.02 (1.840)	-22.85 (10.160)	-5.37 (2.422)	-23.62 (11.237)	-7.97 (2.729)	-34.30 (11.320)	-7.37 (2.466)	-31.39 (9.442)
SE	0.226	1.251	0.315	1.463	0.352	1.461	0.313	1.199
Median	-4.00	-24.40	-5.50	-22.92	-8.00	-34.98	-7.75	-32.30
Min, Max	-9.0, 0.0	-45.0, 0.0	-10.5, 3.5	-51.2, 15.6	-14.0, -2.0	-53.8, -8.7	-14.0, 0.0	-48.3, 0.0
95% CI	-4.47, -3.56	-25.35, -20.35	-6.00, -4.74	-26.55, -20.69	-8.67, -7.26	-37.23, -31.38	-8.00, -6.74	-33.79, -28.99
V5: Week 4, Diurnal Mean								
n	66	66	60	60	61	61	63	63
Mean (SD)	-3.89 (1.710)	-21.58 (8.995)	-5.25 (2.450)	-22.60 (10.990)	-7.83 (2.721)	-33.46 (11.298)	-7.09 (2.310)	-30.09 (9.113)
SE	0.210	1.107	0.316	1.419	0.348	1.447	0.291	1.148
Median	-3.84	-21.91	-5.09	-21.24	-7.66	-33.32	-7.00	-30.66
Min, Max	-7.5, 0.5	-37.2, 3.1	-10.7, 2.3	-48.7, 10.3	-14.0, -1.0	-57.1, -4.5	-13.3, -1.0	-49.4, -4.1
95% CI	-4.31, -3.47	-23.80, -19.37	-5.88, -4.62	-25.44, -19.76	-8.52, -7.13	-36.35, -30.56	-7.67, -6.51	-32.38, -27.79
V6: Week 8, 09:00 Hours								
n	65	65	58	58	60	60	61	61

Confidential

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)		0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)		0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)		0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	
	Change from BL	% Change from BL	Change from BL	% Change from BL	Change from BL	% Change from BL	Change from BL	% Change from BL
Mean (SD)	-3.53	-19.09	-5.02	-21.26	-7.67	-32.33	-7.52	-31.68
	(2.599)	(13.750)	(3.157)	(13.039)	(2.838)	(10.710)	(2.489)	(10.107)
SE	0.322	1.705	0.414	1.712	0.366	1.383	0.319	1.294
Median	-4.00	-21.62	-5.00	-20.42	-7.50	-31.82	-7.00	-31.82
Min, Max	-7.5, 7.5	-40.5, 39.5	-17.0, 2.0	-63.0, 9.1	-17.0, -1.0	-54.8, -4.5	-14.0, -2.0	-58.3, -8.0
95% CI	-4.17,	-22.49,	-5.85,	-24.69,	-8.40,	-35.10,	-8.16,	-34.26,
	-2.89	-15.68	-4.19	-17.83	-6.93	-29.57	-6.89	-29.09
V6: Week 8, 11:00 Hours								
n	63	63	55	55	57	57	59	59
Mean (SD)	-3.70	-20.16	-5.36	-23.03	-7.77	-33.10	-7.89	-33.40
	(2.913)	(15.149)	(2.634)	(11.154)	(2.244)	(9.279)	(2.649)	(10.610)
SE	0.367	1.909	0.355	1.504	0.297	1.229	0.345	1.381
Median	-4.00	-21.05	-5.00	-22.22	-8.00	-34.09	-8.00	-34.55
Min, Max	-8.0, 12.0	-40.0, 64.9	-12.0, -0.5	-48.0, -2.0	-13.0, -1.0	-54.2, -4.5	-14.0, 1.0	-54.2, 4.3
95% CI	-4.43,	-23.98,	-6.08,	-26.04,	-8.37,	-35.57,	-8.58,	-36.16,
	-2.96	-16.35	-4.65	-20.01	-7.18	-30.64	-7.20	-30.63
V6: Week 8, 16:00 Hours								
n	62	62	55	55	57	57	59	59
Mean (SD)	-3.53	-20.14	-5.15	-22.54	-7.62	-32.97	-7.67	-32.72
	(2.312)	(13.039)	(2.363)	(10.228)	(2.266)	(9.535)	(2.143)	(8.423)
SE	0.294	1.656	0.319	1.379	0.300	1.263	0.279	1.097
Median	-3.50	-20.00	-5.00	-21.28	-8.00	-34.62	-8.00	-33.33
Min, Max	-7.0, 5.0	-45.2, 25.6	-10.0, 0.0	-45.5, 0.0	-13.0, -3.0	-48.7, -10.9	-12.0, -1.0	-46.3, -4.0
95% CI	-4.12,	-23.45,	-5.79,	-25.31,	-8.22,	-35.50,	-8.23,	-34.91,
	-2.95	-16.83	-4.52	-19.78	-7.02	-30.44	-7.11	-30.52
V6: Week 8, Diurnal Mean								
n	65	65	58	58	60	60	61	61
Mean (SD)	-3.51	-19.51	-5.14	-22.19	-7.68	-32.89	-7.65	-32.53
	(2.392)	(12.801)	(2.335)	(10.213)	(2.169)	(8.948)	(2.228)	(8.957)
SE	0.297	1.588	0.307	1.341	0.280	1.155	0.285	1.147
Median	-3.66	-20.53	-4.75	-20.71	-7.67	-33.08	-8.16	-33.56
Min, Max	-7.2, 8.2	-35.5, 43.0	-11.2, 0.2	-46.2, 0.7	-12.7, -1.7	-52.4, -7.6	-12.3, -0.7	-51.4, -2.7
95% CI	-4.11,	-22.68,	-5.76,	-24.88,	-8.24,	-35.20,	-8.22,	-34.82,
	-2.92	-16.33	-4.53	-19.51	-7.12	-30.58	-7.08	-30.23
V7: Week 12, 09:00 Hours								
n	59	59	51	51	53	53	57	57
Mean (SD)	-3.19	-17.38	-4.66	-19.91	-7.74	-32.91	-7.40	-31.04
	(3.064)	(16.652)	(2.972)	(12.915)	(2.925)	(11.351)	(2.783)	(11.159)
SE	0.399	2.168	0.416	1.808	0.402	1.559	0.369	1.478
Median	-4.00	-22.22	-5.00	-20.00	-8.00	-33.33	-7.50	-32.00
Min, Max	-8.5, 10.0	-40.5, 52.6	-10.0, 2.0	-43.2, 8.7	-18.5, -1.0	-56.8, -4.5	-14.0, 1.0	-50.0, 4.5
95% CI	-3.98,	-21.72,	-5.49,	-23.54,	-8.54,	-36.04,	-8.14,	-34.00,
	-2.39	-13.04	-3.82	-16.27	-6.93	-29.78	-6.67	-28.08
V7: Week 12, 11:00 Hours								
n	57	57	47	47	50	50	53	53

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Change from BL	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) % Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) % Change from BL
Mean (SD)	-3.68	-20.19	-5.23	-22.48	-7.73	-33.06	-7.35	-31.29
	(3.420)	(18.015)	(2.734)	(11.443)	(2.798)	(11.669)	(2.237)	(9.430)
SE	0.453	2.386	0.399	1.669	0.396	1.650	0.307	1.295
Median	-4.00	-22.58	-5.00	-22.73	-7.75	-33.71	-7.50	-32.61
Min, Max	-11.0, 13.0	-47.8, 70.3	-10.0, 0.5	-41.7, 2.0	-14.5, -1.0	-58.1, -4.5	-12.5, -1.0	-45.5, -4.5
95% CI	-4.59,	-24.97,	-6.04,	-25.84,	-8.53,	-36.38,	-7.97,	-33.89,
	-2.78	-15.41	-4.43	-19.12	-6.93	-29.74	-6.73	-28.69
V7: Week 12, 16:00 Hours								
n	57	57	47	47	50	50	52	52
Mean (SD)	-3.44	-19.49	-5.44	-23.79	-7.38	-32.18	-7.43	-31.92
	(3.171)	(17.760)	(2.771)	(12.089)	(2.398)	(10.409)	(1.680)	(7.220)
SE	0.420	2.352	0.404	1.763	0.339	1.472	0.233	1.001
Median	-4.00	-20.59	-5.00	-22.73	-7.75	-33.33	-7.75	-31.22
Min, Max	-9.0, 8.5	-48.5, 43.6	-11.0, 0.5	-45.5, 1.9	-11.0, -1.0	-51.3, -4.5	-11.0, -4.0	-45.5, -16.0
95% CI	-4.28,	-24.20,	-6.25,	-27.34,	-8.06,	-35.14,	-7.90,	-33.93,
	-2.60	-14.78	-4.62	-20.24	-6.70	-29.23	-6.96	-29.91
V7: Week 12, Diurnal Mean								
n	59	59	52	52	53	53	58	58
Mean (SD)	-3.43	-19.07	-5.05	-21.90	-7.54	-32.51	-7.26	-30.74
	(2.959)	(16.067)	(2.631)	(11.609)	(2.447)	(10.391)	(2.254)	(9.174)
SE	0.385	2.092	0.365	1.610	0.336	1.427	0.296	1.205
Median	-4.00	-21.48	-5.00	-22.03	-7.50	-31.82	-7.33	-31.87
Min, Max	-8.5, 10.5	-41.8, 55.3	-10.0, 0.5	-45.5, 1.9	-12.7, -1.0	-55.6, -4.5	-13.3, 0.7	-45.0, 3.0
95% CI	-4.20,	-23.26,	-5.78,	-25.14,	-8.22,	-35.37,	-7.85,	-33.15,
	-2.66	-14.89	-4.32	-18.67	-6.87	-29.64	-6.67	-28.33
V8: Week 26, 09:00 Hours								
N	47	47	38	38	46	46	44	44
Mean (SD)	-3.72	-20.55	-4.83	-20.37	-7.39	-31.43	-7.27	-30.78
	(2.184)	(11.567)	(3.749)	(15.787)	(2.631)	(11.018)	(2.530)	(10.994)
SE	0.319	1.687	0.608	2.561	0.388	1.625	0.381	1.657
Median	-4.00	-21.05	-5.25	-21.25	-8.00	-33.30	-7.50	-30.60
Min, Max	-11.0, 2.0	-52.4, 13.3	-11.5, 6.0	-45.5, 24.5	-12.0, 0.0	-54.5, 0.0	-12.0, -2.0	-54.5, -8.7
95% CI	-4.36,	-23.95,	-6.06,	-25.56,	-8.17,	-34.71,	-8.04,	-34.12,
	-3.08	-17.16	-3.60	-15.18	-6.61	-28.16	-6.50	-27.44
V8: Week 26, 11:00 Hours								
N	45	45	37	37	41	41	42	42
Mean (SD)	-4.19	-22.95	-5.36	-22.89	-7.95	-34.06	-7.39	-31.66
	(2.138)	(10.764)	(3.347)	(14.467)	(2.492)	(10.463)	(3.184)	(13.688)
SE	0.319	1.605	0.550	2.378	0.389	1.634	0.491	2.112
Median	-4.00	-23.53	-5.00	-21.74	-8.00	-34.78	-8.00	-34.78
Min, Max	-9.5, 0.0	-47.5, 0.0	-11.0, 3.0	-44.4, 12.0	-12.5, 0.0	-53.5, 0.0	-12.0, 2.5	-54.5, 10.2
95% CI	-4.83,	-26.18,	-6.48,	-27.72,	-8.74,	-37.36,	-8.39,	-35.93,
	-3.55	-19.71	-4.25	-18.07	-7.16	-30.76	-6.40	-27.40
V8: Week 26, 16:00 Hours								
n	44	44	37	37	41	41	42	42

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Change from BL	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) % Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) % Change from BL
Mean (SD)	-4.13	-23.46	-5.34	-23.03	-7.94	-34.63	-7.71	-33.34
	(2.080)	(11.151)	(3.385)	(14.617)	(2.698)	(11.305)	(2.523)	(10.906)
SE	0.314	1.681	0.557	2.403	0.421	1.765	0.389	1.683
Median	-4.25	-26.57	-5.50	-22.73	-8.50	-37.50	-8.00	-34.94
Min, Max	-9.5, 1.0	-47.5, 6.7	-11.0, 4.5	-45.5, 19.1	-13.5, 0.0	-54.5, 0.0	-12.0, 2.0	-51.2, 8.5
95% CI	-4.76,	-26.85,	-6.47,	-27.90,	-8.79,	-38.20,	-8.50,	-36.74,
	-3.49	-20.07	-4.21	-18.15	-7.09	-31.07	-6.93	-29.94
V8: Week 26, Diurnal Mean								
n	47	47	38	38	46	46	44	44
Mean (SD)	-3.96	-22.14	-4.94	-21.16	-7.54	-32.47	-7.35	-31.46
	(1.864)	(9.748)	(3.678)	(15.951)	(2.368)	(10.111)	(2.541)	(11.108)
SE	0.272	1.422	0.597	2.588	0.349	1.491	0.383	1.675
Median	-4.00	-20.20	-5.34	-21.38	-7.84	-34.67	-8.00	-33.33
Min, Max	-10.0, 0.7	-49.2, 4.2	-10.2, 7.3	-44.3, 31.6	-11.2, 0.0	-52.4, 0.0	-11.5, 0.7	-53.5, 2.7
95% CI	-4.51,	-25.00,	-6.15,	-26.41,	-8.25,	-35.47,	-8.13,	-34.84,
	-3.42	-19.28	-3.73	-15.92	-6.84	-29.46	-6.58	-28.09
V9: Week 40, 09:00 Hours								
n	38	38	33	33	35	35	36	36
Mean (SD)	-3.38	-18.47	-5.77	-24.45	-7.87	-33.24	-7.90	-33.26
	(2.120)	(10.835)	(2.787)	(11.998)	(3.454)	(13.698)	(2.701)	(11.033)
SE	0.344	1.758	0.485	2.089	0.584	2.315	0.450	1.839
Median	-3.00	-18.18	-5.50	-22.73	-8.00	-34.78	-8.00	-34.78
Min, Max	-10.0, 1.0	-47.6, 6.7	-11.0, 1.5	-50.0, 5.7	-16.5, 1.0	-54.5, 4.5	-13.5, -2.5	-54.5, -10.6
95% CI	-4.08,	-22.03,	-6.76,	-28.70,	-9.06,	-37.94,	-8.82,	-37.00,
	-2.68	-14.91	-4.78	-20.19	-6.68	-28.53	-6.99	-29.53
V9: Week 40, 11:00 Hours								
n	38	38	33	33	32	32	36	36
Mean (SD)	-3.89	-21.08	-5.67	-24.24	-8.28	-35.37	-7.64	-32.52
	(2.258)	(10.913)	(2.811)	(12.068)	(3.100)	(13.169)	(2.338)	(9.843)
SE	0.366	1.770	0.489	2.101	0.548	2.328	0.390	1.640
Median	-3.75	-21.40	-5.00	-22.73	-8.50	-37.80	-7.50	-32.97
Min, Max	-10.0, 0.0	-50.0, 0.0	-12.0, 0.0	-48.0, 0.0	-12.0, 1.0	-53.5, 4.5	-12.5, -3.0	-54.5, -13.0
95% CI	-4.64,	-24.66,	-6.66,	-28.51,	-9.40,	-40.12,	-8.43,	-35.85,
	-3.15	-17.49	-4.67	-19.96	-7.16	-30.62	-6.85	-29.19
V9: Week 40, 16:00 Hours								
n	38	38	33	33	32	32	36	36
Mean (SD)	-3.51	-19.73	-5.68	-24.27	-7.75	-34.05	-7.49	-32.34
	(2.637)	(14.497)	(3.132)	(13.440)	(2.803)	(12.138)	(2.584)	(10.946)
SE	0.428	2.352	0.545	2.340	0.495	2.146	0.431	1.824
Median	-3.25	-19.46	-6.00	-22.73	-8.00	-35.30	-8.00	-34.06
Min, Max	-10.0, 3.5	-50.0, 21.2	-10.5, 3.0	-45.7, 14.6	-13.0, 0.0	-54.2, 0.0	-13.0, -1.0	-53.7, -4.3
95% CI	-4.38,	-24.49,	-6.79,	-29.03,	-8.76,	-38.43,	-8.36,	-36.04,
	-2.65	-14.96	-4.57	-19.50	-6.74	-29.68	-6.61	-28.63
V9: Week 40, Diurnal Mean								
n	38	38	33	33	35	35	36	36

Confidential

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Change from BL	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) % Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) % Change from BL
Mean (SD)	-3.60	-19.89	-5.71	-24.47	-7.77	-33.41	-7.68	-32.77
	(2.061)	(10.435)	(2.557)	(11.100)	(3.024)	(12.843)	(2.268)	(9.673)
SE	0.334	1.693	0.445	1.932	0.511	2.171	0.378	1.612
Median	-3.50	-20.71	-5.33	-23.40	-8.00	-35.83	-8.17	-33.10
Min, Max	-10.0, -0.3	-49.2, -1.7	-10.5, -0.8	-44.2, -3.1	-12.5, 0.3	-53.9, 1.5	-11.8, -2.8	-54.3, -12.0
95% CI	-4.27,	-23.32,	-6.61,	-28.40,	-8.80,	-37.82,	-8.44,	-36.04,
	-2.92	-16.46	-4.80	-20.53	-6.73	-29.00	-6.91	-29.50
V10: Week 52, 09:00 Hours								
n	35	35	30	30	31	31	35	35
Mean (SD)	-3.41	-18.58	-5.75	-24.37	-8.31	-35.08	-7.87	-33.15
	(2.445)	(12.463)	(2.632)	(11.084)	(2.977)	(11.799)	(2.863)	(11.912)
SE	0.413	2.107	0.481	2.024	0.535	2.119	0.484	2.013
Median	-3.00	-16.67	-6.00	-26.04	-8.00	-34.78	-8.50	-36.36
Min, Max	-9.5, 1.0	-45.2, 5.6	-10.5, -0.5	-45.7, -1.9	-15.5, -1.0	-54.5, -4.5	-13.0, 0.0	-54.2, 0.0
95% CI	-4.25,	-22.86,	-6.73,	-28.51,	-9.40,	-39.41,	-8.85,	-37.24,
	-2.57	-14.30	-4.77	-20.23	-7.21	-30.76	-6.89	-29.06
V10: Week 52, 11:00 Hours								
n	35	35	30	30	31	31	35	35
Mean (SD)	-4.00	-21.69	-5.73	-24.74	-8.32	-35.66	-7.64	-32.43
	(2.044)	(10.086)	(2.532)	(10.715)	(2.982)	(12.772)	(2.929)	(11.913)
SE	0.345	1.705	0.462	1.956	0.536	2.294	0.495	2.014
Median	-3.50	-20.00	-5.50	-25.46	-8.00	-36.36	-8.50	-36.36
Min, Max	-8.0, 0.0	-40.0, 0.0	-11.0, 0.0	-45.8, 0.0	-13.0, -1.0	-54.2, -4.5	-13.5, -1.0	-50.0, -4.3
95% CI	-4.70,	-25.16,	-6.68,	-28.74,	-9.42,	-40.34,	-8.65,	-36.53,
	-3.30	-18.23	-4.79	-20.74	-7.23	-30.97	-6.64	-28.34
V10: Week 52, 16:00 Hours								
n	35	35	30	30	31	31	35	35
Mean (SD)	-3.69	-20.67	-5.78	-25.36	-8.24	-36.18	-7.74	-33.56
	(2.581)	(13.808)	(2.923)	(12.711)	(2.892)	(12.838)	(2.187)	(9.613)
SE	0.436	2.334	0.534	2.321	0.519	2.306	0.370	1.625
Median	-4.00	-23.53	-5.00	-22.47	-9.00	-40.74	-8.00	-35.00
Min, Max	-8.5, 4.0	-42.5, 21.1	-10.5, 4.0	-45.7, 17.0	-12.0, -1.0	-58.5, -4.5	-12.0, -3.0	-51.2, -13.0
95% CI	-4.57,	-25.42,	-6.87,	-30.10,	-9.30,	-40.89,	-8.49,	-36.86,
	-2.80	-15.93	-4.69	-20.61	-7.18	-31.47	-6.99	-30.26
V10: Week 52, Diurnal Mean								
n	35	35	30	30	31	31	35	35
Mean (SD)	-3.70	-20.40	-5.76	-24.90	-8.29	-35.65	-7.75	-33.09
	(2.153)	(11.080)	(2.361)	(10.257)	(2.795)	(12.020)	(2.517)	(10.733)
SE	0.364	1.873	0.431	1.873	0.502	2.159	0.425	1.814
Median	-3.67	-20.77	-6.25	-25.91	-8.17	-36.78	-8.50	-36.17
Min, Max	-8.7, 1.7	-42.6, 9.1	-10.3, -0.5	-44.9, -1.9	-12.2, -1.0	-53.3, -4.5	-12.3, -1.7	-51.4, -7.3
95% CI	-4.44,	-24.20,	-6.64,	-28.73,	-9.32,	-40.06,	-8.62,	-36.77,
	-2.96	-16.59	-4.87	-21.07	-7.27	-31.25	-6.89	-29.40

Abbreviations: BL = Baseline; CI = Confidence Interval; IOP = Intraocular Pressure; SE = Standard Error.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed.
Baseline refers to the Visit 3 (Day 1) data at the corresponding time point.
Source:添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.1.2

Confidential

治験使用薬投与後の平均日中眼圧について、事前に定めた眼圧値、変化量及び変化率を達成した被験者の割合を表 2.7.3.2-15 に示した。

全グループの眼圧変化率-20%の達成率は、それぞれグループ 1 が 51.1%～63.1%、グループ 2 が 51.7%～63.3%、グループ 3 が 85.7%～91.3%、グループ 4 が 84.1%～93.4%であった。全グループの眼圧変化率-30%の達成率は、それぞれ、グループ 1 が 15.8%～23.4%、グループ 2 が 18.3%～30.3%、グループ 3 が 52.4%～74.2%、グループ 4 が 49.2%～65.7%であった。

STN1013900 点眼液単剤を使用したグループ 1（ベースライン日中眼圧：15 mmHg 以上 22 mmHg 未満）及びグループ 2（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 35 mmHg 未満）において、ベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上の達成率は、グループ 1 で 51.1%～63.1%、グループ 2 で 51.7%～63.3%であり、ベースライン日中眼圧の異なるグループ 1 及びグループ 2 のいずれのグループにおいても半数以上が 20%以上の平均日中眼圧下降率を示した。

また、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 では、組入れ基準（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 35 mmHg 未満）が同一で STN1013900 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、ベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上、30%以上の症例割合が多かった。

加えて、グループ 1 では、投与後、全 Visit において半数以上の被験者が、投与後 14mmHg 以下であった（50.0%～61.5%）。

表 2.7.3.2-15. 各 Visit 時におけるカテゴリー別の被験者の割合の要約（FAS, Study Eye）

Visit Category	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)
V4: Week 2 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	65	60	63	65
<= 18	64 (98.5%)	26 (43.3%)	50 (79.4%)	52 (80.0%)
<= 17	63 (96.9%)	21 (35.0%)	44 (69.8%)	43 (66.2%)
<= 16	57 (87.7%)	11 (18.3%)	32 (50.8%)	31 (47.7%)
<= 15	47 (72.3%)	7 (11.7%)	25 (39.7%)	18 (27.7%)
<= 14	40 (61.5%)	3 (5.0%)	15 (23.8%)	11 (16.9%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	65	60	63	65
>= 0	63 (96.9%)	59 (98.3%)	63 (100.0%)	65 (100.0%)
>= 2	57 (87.7%)	54 (90.0%)	63 (100.0%)	62 (95.4%)
>= 4	32 (49.2%)	41 (68.3%)	58 (92.1%)	59 (90.8%)
>= 6	8 (12.3%)	19 (31.7%)	45 (71.4%)	47 (72.3%)
>= 8	1 (1.5%)	7 (11.7%)	26 (41.3%)	22 (33.8%)
>= 10	0	1 (1.7%)	11 (17.5%)	6 (9.2%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	65	60	63	65

Visit Category	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)
>= 5	61 (93.8%)	57 (95.0%)	63 (100.0%)	63 (96.9%)
>= 10	58 (89.2%)	53 (88.3%)	61 (96.8%)	62 (95.4%)
>= 15	52 (80.0%)	45 (75.0%)	59 (93.7%)	60 (92.3%)
>= 20	41 (63.1%)	31 (51.7%)	56 (88.9%)	57 (87.7%)
>= 25	26 (40.0%)	19 (31.7%)	43 (68.3%)	47 (72.3%)
>= 30	11 (16.9%)	11 (18.3%)	33 (52.4%)	32 (49.2%)
>= 35	2 (3.1%)	6 (10.0%)	21 (33.3%)	17 (26.2%)
>= 40	1 (1.5%)	2 (3.3%)	15 (23.8%)	8 (12.3%)
V5: Week 4 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	66	60	61	63
<= 18	66 (100.0%)	31 (51.7%)	51 (83.6%)	48 (76.2%)
<= 17	65 (98.5%)	21 (35.0%)	44 (72.1%)	44 (69.8%)
<= 16	60 (90.9%)	13 (21.7%)	39 (63.9%)	30 (47.6%)
<= 15	50 (75.8%)	10 (16.7%)	29 (47.5%)	19 (30.2%)
<= 14	35 (53.0%)	8 (13.3%)	21 (34.4%)	11 (17.5%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	66	60	61	63
>= 0	65 (98.5%)	59 (98.3%)	61 (100.0%)	63 (100.0%)
>= 2	58 (87.9%)	56 (93.3%)	59 (96.7%)	62 (98.4%)
>= 4	31 (47.0%)	46 (76.7%)	55 (90.2%)	57 (90.5%)
>= 6	7 (10.6%)	20 (33.3%)	49 (80.3%)	45 (71.4%)
>= 8	0	8 (13.3%)	27 (44.3%)	21 (33.3%)
>= 10	0	3 (5.0%)	17 (27.9%)	5 (7.9%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	66	60	61	63
>= 5	62 (93.9%)	58 (96.7%)	60 (98.4%)	62 (98.4%)
>= 10	58 (87.9%)	55 (91.7%)	59 (96.7%)	61 (96.8%)
>= 15	53 (80.3%)	48 (80.0%)	58 (95.1%)	58 (92.1%)
>= 20	39 (59.1%)	33 (55.0%)	54 (88.5%)	55 (87.3%)
>= 25	23 (34.8%)	22 (36.7%)	47 (77.0%)	48 (76.2%)
>= 30	14 (21.2%)	15 (25.0%)	39 (63.9%)	35 (55.6%)
>= 35	3 (4.5%)	8 (13.3%)	25 (41.0%)	18 (28.6%)
>= 40	0	5 (8.3%)	21 (34.4%)	8 (12.7%)
V6: Week 8 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	65	58	60	61
<= 18	64 (98.5%)	29 (50.0%)	51 (85.0%)	52 (85.2%)
<= 17	60 (92.3%)	20 (34.5%)	46 (76.7%)	46 (75.4%)
<= 16	57 (87.7%)	15 (25.9%)	38 (63.3%)	33 (54.1%)
<= 15	46 (70.8%)	11 (19.0%)	27 (45.0%)	24 (39.3%)
<= 14	33 (50.8%)	6 (10.3%)	17 (28.3%)	17 (27.9%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	65	58	60	61
>= 0	62 (95.4%)	57 (98.3%)	60 (100.0%)	61 (100.0%)
>= 2	55 (84.6%)	55 (94.8%)	59 (98.3%)	60 (98.4%)
>= 4	31 (47.7%)	38 (65.5%)	58 (96.7%)	59 (96.7%)
>= 6	6 (9.2%)	18 (31.0%)	47 (78.3%)	47 (77.0%)
>= 8	0	9 (15.5%)	29 (48.3%)	32 (52.5%)
>= 10	0	1 (1.7%)	8 (13.3%)	8 (13.1%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	65	58	60	61
>= 5	60 (92.3%)	56 (96.6%)	60 (100.0%)	60 (98.4%)
>= 10	55 (84.6%)	51 (87.9%)	59 (98.3%)	60 (98.4%)

Confidential

Visit Category	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)
>= 15	47 (72.3%)	45 (77.6%)	59 (98.3%)	60 (98.4%)
>= 20	35 (53.8%)	32 (55.2%)	54 (90.0%)	57 (93.4%)
>= 25	27 (41.5%)	21 (36.2%)	48 (80.0%)	49 (80.3%)
>= 30	11 (16.9%)	12 (20.7%)	40 (66.7%)	38 (62.3%)
>= 35	2 (3.1%)	7 (12.1%)	26 (43.3%)	26 (42.6%)
>= 40	0	3 (5.2%)	14 (23.3%)	12 (19.7%)
V7: Week 12 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	59	52	53	58
<= 18	52 (88.1%)	28 (53.8%)	44 (83.0%)	48 (82.8%)
<= 17	51 (86.4%)	20 (38.5%)	38 (71.7%)	40 (69.0%)
<= 16	49 (83.1%)	15 (28.8%)	30 (56.6%)	30 (51.7%)
<= 15	44 (74.6%)	8 (15.4%)	24 (45.3%)	18 (31.0%)
<= 14	33 (55.9%)	7 (13.5%)	16 (30.2%)	11 (19.0%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	59	52	53	58
>= 0	55 (93.2%)	50 (96.2%)	53 (100.0%)	57 (98.3%)
>= 2	47 (79.7%)	45 (86.5%)	52 (98.1%)	56 (96.6%)
>= 4	30 (50.8%)	36 (69.2%)	50 (94.3%)	54 (93.1%)
>= 6	9 (15.3%)	16 (30.8%)	39 (73.6%)	46 (79.3%)
>= 8	1 (1.7%)	8 (15.4%)	22 (41.5%)	23 (39.7%)
>= 10	0	1 (1.9%)	9 (17.0%)	3 (5.2%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	59	52	53	58
>= 5	51 (86.4%)	48 (92.3%)	52 (98.1%)	57 (98.3%)
>= 10	47 (79.7%)	43 (82.7%)	52 (98.1%)	56 (96.6%)
>= 15	43 (72.9%)	39 (75.0%)	50 (94.3%)	54 (93.1%)
>= 20	32 (54.2%)	30 (57.7%)	48 (90.6%)	53 (91.4%)
>= 25	25 (42.4%)	18 (34.6%)	40 (75.5%)	45 (77.6%)
>= 30	13 (22.0%)	14 (26.9%)	30 (56.6%)	35 (60.3%)
>= 35	5 (8.5%)	8 (15.4%)	20 (37.7%)	19 (32.8%)
>= 40	1 (1.7%)	5 (9.6%)	13 (24.5%)	9 (15.5%)
V8: Week 26 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	47	38	46	44
<= 18	46 (97.9%)	16 (42.1%)	39 (84.8%)	32 (72.7%)
<= 17	46 (97.9%)	13 (34.2%)	33 (71.7%)	28 (63.6%)
<= 16	42 (89.4%)	11 (28.9%)	29 (63.0%)	25 (56.8%)
<= 15	38 (80.9%)	10 (26.3%)	25 (54.3%)	18 (40.9%)
<= 14	27 (57.4%)	5 (13.2%)	13 (28.3%)	14 (31.8%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	47	38	46	44
>= 0	46 (97.9%)	36 (94.7%)	46 (100.0%)	43 (97.7%)
>= 2	43 (91.5%)	30 (78.9%)	45 (97.8%)	43 (97.7%)
>= 4	24 (51.1%)	25 (65.8%)	43 (93.5%)	39 (88.6%)
>= 6	6 (12.8%)	16 (42.1%)	35 (76.1%)	30 (68.2%)
>= 8	1 (2.1%)	9 (23.7%)	23 (50.0%)	23 (52.3%)
>= 10	1 (2.1%)	1 (2.6%)	9 (19.6%)	3 (6.8%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	47	38	46	44
>= 5	44 (93.6%)	33 (86.8%)	45 (97.8%)	43 (97.7%)
>= 10	43 (91.5%)	30 (78.9%)	44 (95.7%)	43 (97.7%)
>= 15	38 (80.9%)	28 (73.7%)	44 (95.7%)	42 (95.5%)
>= 20	24 (51.1%)	22 (57.9%)	42 (91.3%)	37 (84.1%)

Confidential

Visit Category	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)
>= 25	19 (40.4%)	14 (36.8%)	36 (78.3%)	31 (70.5%)
>= 30	11 (23.4%)	11 (28.9%)	29 (63.0%)	27 (61.4%)
>= 35	3 (6.4%)	9 (23.7%)	22 (47.8%)	20 (45.5%)
>= 40	1 (2.1%)	7 (18.4%)	11 (23.9%)	12 (27.3%)
V9: Week 40 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	38	33	35	36
<= 18	36 (94.7%)	18 (54.5%)	28 (80.0%)	31 (86.1%)
<= 17	36 (94.7%)	14 (42.4%)	26 (74.3%)	26 (72.2%)
<= 16	35 (92.1%)	10 (30.3%)	21 (60.0%)	22 (61.1%)
<= 15	25 (65.8%)	9 (27.3%)	19 (54.3%)	15 (41.7%)
<= 14	19 (50.0%)	5 (15.2%)	13 (37.1%)	11 (30.6%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	38	33	35	36
>= 0	38 (100.0%)	33 (100.0%)	34 (97.1%)	36 (100.0%)
>= 2	32 (84.2%)	31 (93.9%)	33 (94.3%)	36 (100.0%)
>= 4	15 (39.5%)	24 (72.7%)	32 (91.4%)	33 (91.7%)
>= 6	4 (10.5%)	16 (48.5%)	26 (74.3%)	27 (75.0%)
>= 8	1 (2.6%)	6 (18.2%)	20 (57.1%)	19 (52.8%)
>= 10	1 (2.6%)	3 (9.1%)	8 (22.9%)	6 (16.7%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	38	33	35	36
>= 5	34 (89.5%)	31 (93.9%)	33 (94.3%)	36 (100.0%)
>= 10	33 (86.8%)	31 (93.9%)	33 (94.3%)	36 (100.0%)
>= 15	25 (65.8%)	26 (78.8%)	33 (94.3%)	33 (91.7%)
>= 20	20 (52.6%)	18 (54.5%)	30 (85.7%)	33 (91.7%)
>= 25	11 (28.9%)	14 (42.4%)	27 (77.1%)	27 (75.0%)
>= 30	6 (15.8%)	10 (30.3%)	24 (68.6%)	23 (63.9%)
>= 35	2 (5.3%)	6 (18.2%)	18 (51.4%)	16 (44.4%)
>= 40	1 (2.6%)	4 (12.1%)	13 (37.1%)	9 (25.0%)
V10: Week 52 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	35	30	31	35
<= 18	33 (94.3%)	19 (63.3%)	26 (83.9%)	28 (80.0%)
<= 17	31 (88.6%)	15 (50.0%)	24 (77.4%)	27 (77.1%)
<= 16	29 (82.9%)	10 (33.3%)	20 (64.5%)	22 (62.9%)
<= 15	27 (77.1%)	7 (23.3%)	18 (58.1%)	17 (48.6%)
<= 14	19 (54.3%)	4 (13.3%)	14 (45.2%)	10 (28.6%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	35	30	31	35
>= 0	34 (97.1%)	30 (100.0%)	31 (100.0%)	35 (100.0%)
>= 2	28 (80.0%)	29 (96.7%)	30 (96.8%)	34 (97.1%)
>= 4	15 (42.9%)	22 (73.3%)	28 (90.3%)	31 (88.6%)
>= 6	5 (14.3%)	16 (53.3%)	25 (80.6%)	28 (80.0%)
>= 8	2 (5.7%)	6 (20.0%)	16 (51.6%)	22 (62.9%)
>= 10	0	2 (6.7%)	12 (38.7%)	6 (17.1%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	35	30	31	35
>= 5	32 (91.4%)	29 (96.7%)	30 (96.8%)	35 (100.0%)
>= 10	30 (85.7%)	29 (96.7%)	30 (96.8%)	33 (94.3%)
>= 15	25 (71.4%)	24 (80.0%)	29 (93.5%)	32 (91.4%)
>= 20	20 (57.1%)	19 (63.3%)	27 (87.1%)	30 (85.7%)
>= 25	13 (37.1%)	15 (50.0%)	26 (83.9%)	28 (80.0%)
>= 30	7 (20.0%)	8 (26.7%)	23 (74.2%)	23 (65.7%)

Confidential

Visit Category	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)
>= 35	2 (5.7%)	5 (16.7%)	17 (54.8%)	20 (57.1%)
>= 40	2 (5.7%)	3 (10.0%)	13 (41.9%)	8 (22.9%)

Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. Baseline refers to the Visit 3 (Day 1) data at the corresponding time point (i.e., diurnally adjusted baseline or mean diurnal baseline). Percentages are based on the number of subjects in a given treatment group with non-missing values for the population being analyzed. The diurnal IOP is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points.
[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%.
Source:添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.4

2.7.3.2.4.8 結論

0.02% STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼）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、両眼点眼）並びに 0.5%チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼点眼）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。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

有効性を検討した試験に組入れられた症例の内訳を表 2.7.3.3-1 に、各試験における人口統計学的及び他の基準値の特性を、表 2.7.3.3-2 に示した。

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。

表 2.7.3.3-1. 症例の内訳

	AR-13324-CS208	AR-13324-CS305	101390001LT	101390002LT
Total Screened	N/A	260	307	286
Screen Failures	N/A	15	61	26
Randomized to Study Medication	215	245	246	260
Dosed with Study Medication	N/A	245 (100.0%)	246 (100.0%)	260 (100.0%)
Did Not Dose with Study Medication	N/A	0	0	0
Analysis Population [1]				
Intent-to-Treat (ITT) Population	215 (100.0%)	245 (100.0%)	246 (100.0%)	N/A
Full Analysis Set (FAS)	N/A	N/A	N/A	260 (100.0%)
Per Protocol (PP) Population	210 (97.7%)	243 (99.2%)	244 (99.2%)	N/A
Safety Population	215 (100.0%)	245 (100.0%)	246 (100.0%)	260 (100.0%)
Study Completion				
Completed	207 (96.3%)	238 (97.1%)	243 (98.8%)	131 (50.4%)
Discontinued	8 (3.7%)	7 (2.9%)	3 (1.2%)	129 (49.6%)
Reason for Study Discontinuation [2]				
Adverse Event	6 (75.0%)	5 (71.4%)	2 (0.8%)	89 (34.2%)
Withdrawal of Consent	1 (12.5%)	2 (28.6%)	N/A	34 (13.1%)
Non-Compliance	0	0	N/A	N/A
Lost to Follow-Up	0	0	N/A	N/A
Lack of Efficacy	1 (12.5%)	N/A	N/A	5 (1.9%)
Disallowed Concurrent Medication	0	0	N/A	N/A
Investigator Decision	0	0	N/A	N/A
Progressive Disease	N/A	N/A	N/A	1(0.4%)
Protocol Violation	0	0	1 (0.4%)	N/A
Death	0	0	N/A	1 (0.4%)
Other	0	0	N/A	N/A

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.1, 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.1.1, 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.1.1, 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.1.1

表 2.7.3.3-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT/FAS）

	AR-13324-CS208 (ITT)	AR-13324-CS305 (ITT)	101390001LT (ITT)	101390002LT (FAS)
Sex				
N	215	245	246	260
Male	92 (42.8%)	101 (41.2%)	107 (43.5%)	118 (45.4%)
Female	123 (57.2%)	144 (58.8%)	139 (56.5%)	142 (54.6%)
Age (years)				
N	215	245	246	260
Mean (SD)	63.4 (13.21)	61.7 (13.06)	62.6 (12.18)	63.4 (12.11)
Median	66.0	64.0	64.5	65.0
Min, Max	23, 89	21, 85	27, 91	28, 90
Age Category				
N	215	245	246	260
< 65 years	96 (44.7%)	123 (50.2%)	123 (50.0%)	126 (48.5%)
>= 65 years	119 (55.3%)	122 (49.8%)	123 (50.0%)	134 (51.5%)
Study Eye Diagnosis				
N	215	245	246	260
Ocular Hypertension	62 (28.8%)	67 (27.3%)	81 (32.9%)	99 (38.1%)

Confidential

	AR-13324-CS208 (ITT)	AR-13324-CS305 (ITT)	101390001LT (ITT)	101390002LT (FAS)
Open Angle Glaucoma	153 (71.2%)	NA	NA	NA
Primary Open Angle Glaucoma	NA	178 (72.7%)	165 (67.1%)	131 (50.4%)
Normal Tension Glaucoma	NA	NA	NA	24 (9.2%)
Exfoliation Glaucoma	NA	NA	NA	6 (2.3%)
Pigmentary Glaucoma	NA	NA	NA	0
Time Since Current OHT or POAG Diagnosis (weeks)				
N	215	245	246	260
Mean (SD)	266.3 (278.72)	304.7 (268.94)	287.2 (269.58)	300.0 (290.42)
Median	179.0	219.0	206.5	214.0
Min, Max	1, 1585	3, 1625	0, 1643	-3, 1383
Prior Hypotensive Therapy				
N	215	245	246	260
No Prior Hypotensive Medication	63 (29.3%)	60 (24.5%)	42 (17.1%)	87 (33.5%)
Prostaglandin analogues (monotherapy) only	64 (29.8%)	92 (37.6%)	81 (32.9%)	54 (20.8%)
Beta-adrenoceptor antagonists (monotherapy) only	NA	20 (8.2%)	53 (21.5%)	71 (27.3%)
Other monotherapy	50 (23.3%)	7 (2.9%)	13 (5.3%)	14 (5.4%)
Prostaglandin analogues + Beta-adrenoceptor antagonists (two drugs)	NA	27 (11.0%)	12 (4.9%)	8 (3.1%)
Other combination therapy	38 (17.7%)	39 (15.9%)	45 (18.3%)	26 (10.0%)
Prior Prostaglandin Therapy				
N	215	245	246	260
No Prostaglandin Therapy	128 (59.5%)	105 (42.9%)	135 (54.9%)	191 (73.5%)
Prostaglandin Therapy	87 (40.5%)	140 (57.1%)	111 (45.1%)	69 (26.5%)
Time on Prior Hypotensive Therapy (weeks)				
N	152	185	204	173
Mean (SD)	123.1 (150.59)	71.0 (84.93)	82.9 (118.32)	109.3 (140.50)
Median	57.0	30.0	43.0	50.0
Min, Max	1, 901	3, 511	1, 1021	5, 645
IOP (mmHg) at V1: Screening - Study Eye				
N	215	245	246	260
Mean (SD)	18.919 (3.0832)	18.914 (3.0986)	19.34 (2.634)	19.95 (3.234)
Median	18.500	19.000	19.00	20.00
Min, Max	14.00, 28.00	14.00, 27.00	12.0, 26.5	13.0, 28.0
Mean Diurnal IOP (mmHg) at Baseline: V3: Qualification Visit 3 (Day 1) - Study Eye				
N	215	245	246	260
Mean (SD)	20.671 (3.1526)	20.654 (3.1835)	19.46 (1.376)	21.97 (3.030)
Median	20.667	21.000	19.00	22.67
Min, Max	15.17, 33.17	15.17, 33.00	18.0, 25.7	15.2, 32.8
Central Corneal Thickness (μm) at V1: Screening - Study Eye				
N	215	245	245	259
Mean (SD)	539.10 (37.311)	543.91 (34.284)	548.53 (36.283)	550.67 (36.890)
Median	543.00	544.50	549.50	553.00
Min, Max	425.0, 618.5	445.0, 613.5	403.0, 617.5	443.5, 620.0
Cup to Disc Ratio at V1: Screening - Study Eye				
N	215	245	246	260
Mean (SD)	0.656 (0.1605)	0.647 (0.1799)	0.65 (0.184)	0.63 (0.186)
Median	0.700	0.700	0.70	0.70
Min, Max	0.10, 0.94	0.10, 1.00	0.1, 1.0	0.0, 1.0
Visual Field Mean Deviation (dB) at V1: Screening - Study Eye				
N	215	245	194	204
Mean (SD)	-2.105 (3.4580)	-1.757 (3.3323)	-1.975 (3.8385)	-1.554 (3.2072)

Confidential

	AR-13324-CS208 (ITT)	AR-13324-CS305 (ITT)	101390001LT (ITT)	101390002LT (FAS)
Median	-1.490	-0.960	-1.055	-0.860
Min, Max	-14.77, 5.37	-15.98, 5.21	-19.11, 5.80	-20.61, 10.41

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.2, 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.1.2, 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.1.3, 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.1.3

2.7.3.3.2 全有効性試験結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性の結果の比較検討を行った試験

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。

2.7.3.3.2.2 単独点眼投与試験（AR-13324-CS208 及び AR-13324-CS305）及び併用点眼投与試験 (101390001LT) における 0.02% STN1013900 点眼液の結果の比較

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) における 0.02% STN1013900 群の眼圧下降作用を表 2.7.3.3-3 に示した。

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 2.7.3.2-1）、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 1.74mmHg 低く、統計的に有意な差が認められた（AR-13324-CS305 試験、表 2.7.3.2-5）。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点眼し、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 2.36mmHg 低く、統計的に有意な差が認められた（101390001LT 試験、表 2.7.3.2-10）。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。

表 2.7.3.3-3. 0.02% STN1013900 点眼液の眼圧下降作用
（AR-13324-CS208 及び AR-13324-CS305、101390001LT）

Visit Statistic	単独点眼投与試験						併用点眼投与試験		
	AR-13324-CS208			AR-13324-CS305			101390001LT		
	Actual	Change from Baseline	Percent Change (%)	Actual	Change from Baseline	Percent Change (%)	Actual	Change from Baseline	Percent Change (%)
Week 1,Diurnal Mean									
N	53	53	53	122	122	120	122	122	122
Mean（SD）	15.85 (2.673)	-4.36 (2.075)	-21.35 (9.820)	16.134 (0.2147)	-4.341 (0.1603)	-21.007 (7.5325)	15.53 (0.208)	-4.04 (0.169)	-20.74 (0.875)
Week 2,Diurnal Mean									
N	53	53	53	122	122	118	122	122	122
Mean（SD）	15.63 (2.573)	-4.58 (2.130)	-22.34 (9.987)	15.874 (0.2281)	-4.601 (0.1728)	-22.392 (8.2376)	15.33 (0.211)	-4.25 (0.169)	-21.82 (0.876)
Week 4,Diurnal Mean									
N	53	53	53	122	122	118	122	122	122
Mean（SD）	15.41 (2.411)	-4.80 (1.815)	-23.52 (8.061)	15.823 (0.2199)	-4.653 (0.1701)	-22.623 (8.0049)	15.41 (0.228)	-4.16 (0.185)	-21.41 (0.949)

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 9, Table 10, 添付資料 5.3.5.1-3 Table 11-4, Table 11-5, 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.2.1

Confidential

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 部分集団における結果の比較を行った試験

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、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 0.005%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比較試験 (101390001LT) について有効性を比較検討した。

2.7.3.3.3.2 年齢

年齢別に、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を表 2.7.3.3-4 に示した。

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が示すとおり、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。

表 2.7.3.3-4. 年齢別投与後4週の平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率

	単独点眼投与試験				併用点眼投与試験			
	AR-13324-CS208		AR-13324-CS305		101390001LT		101390002LT Group 3	
	0.02% STN1013900 (N=54)		0.02% STN1013900 (N=122)		0.02% STN1013900+ 0.005% Latanoprost (N=122)		0.02% STN1013900+ 0.005% Latanoprost (N=65)	
Visit Statistic	Change from Baseline	Percent Change (%)	Change from Baseline	Percent Change (%)	Change from Baseline	Percent Change (%)	Change from Baseline	Percent Change (%)
Week 4 (Day 29)								
Age Category								
< 65: n	22	22	62	62	57	57	35	35
Mean (SD)	-4.88 (1.506)	-23.15 (6.564)	-5.12 (1.715)	-24.67 (6.816)	-4.54 (1.729)	-23.50 (8.946)	-7.58 (2.496)	-32.97 (10.692)
Median	-5.00	-23.41	-5.17	-24.99	-4.66	-23.81	-7.50	-33.32
Min, Max	-7.3, -1.7	-35.8, -9.1	-10.3, -1.3	-39.7, -8.2	-8.2, -1.3	-42.7, -7.3	-13.2, -1.0	-57.1, -4.5
>= 65: n	31	31	56	56	63	63	26	26
Mean (SD)	-4.75 (2.029)	-23.78 (9.072)	-4.18 (1.920)	-20.35 (8.648)	-3.89 (2.239)	-19.89 (11.372)	-8.16 (3.016)	-34.12 (12.251)
Median	-4.67	-24.26	-4.25	-21.36	-4.00	-20.34	-7.92	-34.05
Min, Max	-9.8, -1.0	-48.4, -6.5	-8.5, 0.0	-35.9, 0.0	-8.5, 3.0	-40.5, 14.4	-14.0, -1.7	-53.3, -7.1

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.3-1 Table3.1.1, Table3.2.1, Table3.3.1, 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.5.1.2

2.7.3.3.3.3 性別

男女別に、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を表 2.7.3.3-5 に示した。

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が示すとおり、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。

表 2.7.3.3-5. 性別別投与後 4 週の平均日中眼圧及び平均日中眼圧変化率

	単独点眼投与試験				併用点眼投与試験			
	AR-13324-CS208		AR-13324-CS305		101390001LT		101390002LT Group 3	
	0.02% STN1013900 (N=54)		0.02% STN1013900 (N=122)		0.02% STN1013900+ 0.005% Latanoprost (N=122)		0.02% STN1013900+ 0.005% Latanoprost (N=65)	
Visit Statistic	Change from Baseline	Percent Change (%)	Change from Baseline	Percent Change (%)	Change from Baseline	Percent Change (%)	Change from Baseline	Percent Change (%)
Week 4 (Day 29)								
Sex								
Male: n	24	24	43	43	48	48	30	30
Mean (SD)	-4.50 (1.888)	-22.80 (8.846)	-4.61 (1.711)	-22.72 (7.512)	-3.62 (2.399)	-18.55 (12.257)	-8.06 (2.879)	-34.59 (12.067)
Median	-4.42	-22.33	-4.50	-23.53	-3.58	-19.18	-7.76	-34.64
Min, Max	-9.8, -1.3	-48.4, -8.7	-9.0, -1.3	-35.9, -7.6	-8.5, 3.0	-42.7, 14.4	-14.0, -1.0	-57.1, -4.5
Female: n	29	29	75	75	72	72	31	31
Mean (SD)	-5.05 (1.747)	-24.11 (7.456)	-4.71 (1.962)	-22.57 (8.324)	-4.59 (1.651)	-23.64 (8.459)	-7.60 (2.586)	-32.36 (10.584)
Median	-4.83	-23.53	-4.67	-22.85	-4.34	-23.33	-7.33	-32.61
Min, Max	-8.3, -1.0	-37.9, -6.5	-10.3, 0.0	-39.7, 0.0	-8.2, -1.3	-41.5, -7.3	-13.2, -1.7	-53.3, -7.1

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.3-1 Table3.1.2, Table3.2.2, Table3.3.2, 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.5.2.2

2.7.3.3.3.4 ベースラインの眼圧

ベースラインの眼圧別に、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を表 2.7.3.3-6 に示した。

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 20mmHg 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 -3.65mmHg～ -5.61 mmHg であり、平均日中眼圧変化率は、ベースライン眼圧 20mmHg 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 20mmHg 未満及びベースライン眼圧 20mmHg 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。

Confidential

表 2.7.3.3-6. ベースライン眼圧別投与後 4 週の平均日中眼圧及び平均日中眼圧変化率

	単独点眼投与試験				併用点眼投与試験	
	AR-13324-CS208		AR-13324-CS305		101390001LT	
	0.02% STN1013900 (N=54)		0.02% STN1013900 (N=122)		0.02% STN1013900+ 0.005% Latanoprost (N=122)	
Visit Statistic	Change from Baseline	Percent Change (%)	Change from Baseline	Percent Change (%)	Change from Baseline	Percent Change (%)
Week 4 (Day 29)						
Mean Diurnal Baseline IOP						
< 20 mmHg: n	22	22	52	52	77	77
Mean (SD)	-3.67 (1.487)	-21.06 (8.162)	-3.80 (1.597)	-21.27 (8.636)	-4.51 (1.655)	-24.03 (8.643)
Median	-3.83	-21.05	-4.00	-21.95	-4.33	-23.25
Min, Max	-6.3, -1.0	-35.8, -6.5	-6.5, 0.0	-35.9, 0.0	-8.2, -1.3	-42.7, -7.3
>= 20 mmHg: n	31	31	66	66	43	43
Mean (SD)	-5.61 (1.597)	-25.26 (7.642)	-5.37 (1.785)	-23.69 (7.363)	-3.65 (2.500)	-17.27 (11.901)
Median	-5.67	-25.00	-5.33	-24.23	-4.00	-19.68
Min, Max	-9.8, -2.0	-48.4, -8.7	-10.3, -1.7	-39.7, -7.4	-8.5, 3.0	-40.5, 14.4

Cross Reference: 添付資料 5.3.5.3-1 Table3.1.3, Table3.2.3, Table3.3.3

2.7.3.3.3.5 部分集団における結果の比較のまとめ

年齢（非高齢者/高齢者）、性別（男/女）のいずれの集団においても、0.02% STN1013900 点眼液は単剤及び 0.005%ラタノプロスト点眼液併用下のいずれにおいても、眼圧下降作用を示した。また、年齢（非高齢者/高齢者）、性別（男/女）による大きな差異はなかった。

いずれのベースライン眼圧集団においても、0.02% STN1013900 点眼液は眼圧下降作用を示し、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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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、房水流出機能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、0.01%群、0.02%群、0.04%群でそれぞれ-2.41mmHg、-3.12mmHg、-2.88mmHgであり、いずれのSTN1013900群においてもプラセボ群との差は、有意水準0.05で統計的に有意であった ($p<0.05$)。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。安全性については、有害事象の検討並びに眼関連パラメータ、バイタルサイン及び臨床検査所見の評価に基づき、STN1013900点眼液の安全性は高く、忍容性は概ね良好であることが示された。治験使用薬初回投与後に発現した有害事象を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。最も多く報告された眼関連の有害事象は結膜充血であり、大半が軽度と判定された。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、有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、投与後すべての時点において、STN1013900群はリパスジル群よりも眼圧下降作用が高いことが確認され、日本人被験者における0.02% STN1013900点眼液の臨床的意義のある有効性が示された。安全性については、有害事象の検討、眼科的パラメータ並びにバイタルサインの評価に基づき、良好な忍容性が確認された。有害事象の評価では、STN1013900群ではリパスジル群と比較して全体的に有害事象の発現割合が低いことが示された。主な有害事象は結膜充血であり、両群で最も高頻度に認められたが、STN1013900群ではリパスジル群よりも発現割合がわずかに低かった。0.02% STN1013900点眼液の安全性に関して懸念はなかった。以上、0.02% STN1013900点眼液は、投与後4週の眼圧下降作用において、0.4%リパスジル点眼液に対し優越性が検証され、良好な安全性プロファイルを示した。

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、p 値は有意水準 0.05 で 0.0001 未満であり、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。安全性について、STN1013900 群及びプラセボ群で認められた有害事象はそれぞれ、64.8%（79/122 例）及び 21.0%（26/124 例）、副作用はそれぞれ 61.5%（75/122 例）及び 8.1%（10/124 例）であり、STN1013900 群の有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ群よりも高かった。有害事象の重症度は、プラセボ群で 1 例が中等度と判定された以外、すべて軽度であった。また、重篤な有害事象は認められなかった。これらの結果から、0.02% STN1013900 点眼液の 0.005%ラタノプロスト点眼液併用下における安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

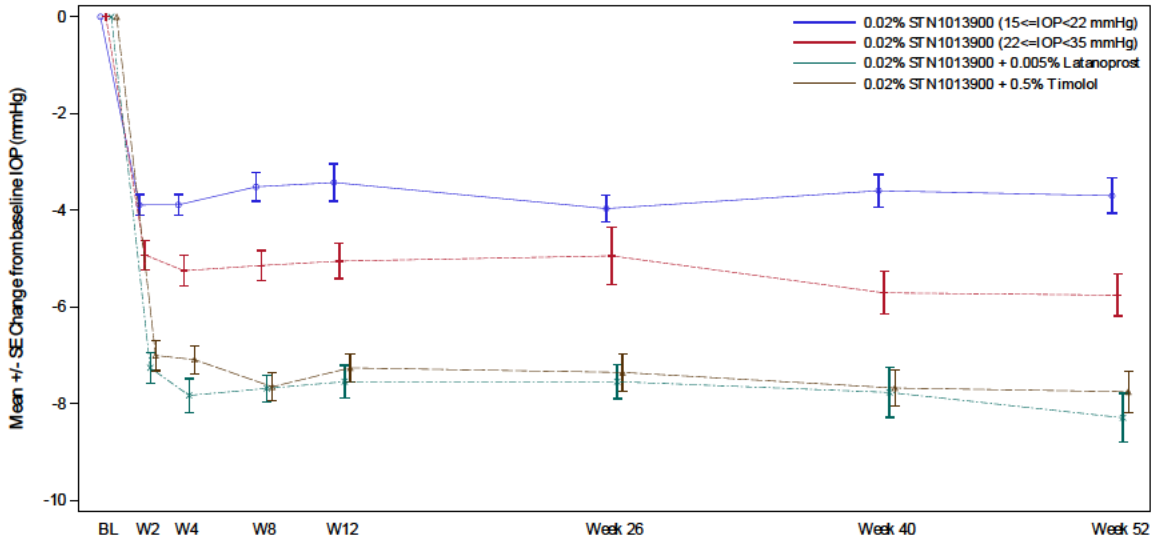
国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、0.02% STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回）の長期的な安全性及び眼圧下降作用を相加的に評価することを目的に、0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5% チモロール点眼液と併用した場合の安全性及び眼圧下降作用を 52 週間評価した。有効性については、単剤療法及び 0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回）並びに 0.5% チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回）との併用療法のいずれにおいても、0.02% STN1013900 点眼液は、52 週間にわたり安定した眼圧下降作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。

2.7.3.5 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作用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 時、11 時及び 16 時の 3 時点の眼圧の平均）及び投与後 52 週までの各測定時点における眼圧の推移を表 2.7.3.2-13 に、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を図 2.7.3.5-1 示した。



Source:添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.2.6.3

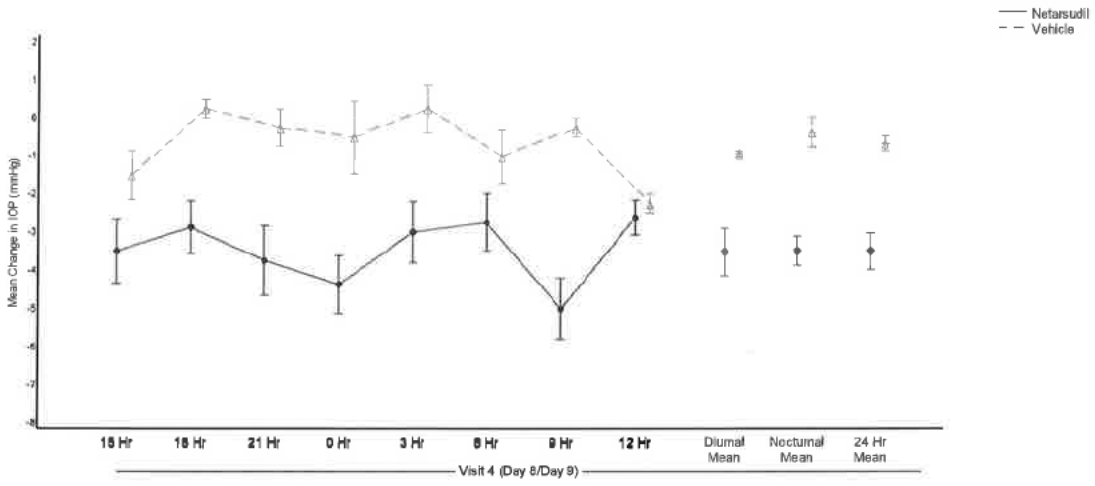
図 2.7.3.5-1. 治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量の推移

主要評価項目の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。副次評価項目の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。

Confidential

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 ヵ月に観察された 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。



Abbreviations: Netarsudil= STN1013900

Source: 添付資料 5.3.5.1-6 Figure 14.2.1.3

図 2.7.3.5-2. Mean change from Baseline in IOP, diurnal and nocturnal periods: STN1013900 vs. Vehicle groups (Study Eye, ITT population)

Confidential

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1. 本文中に含めないが引用する表の一覧

Mean IOP by Visit (PP Population with Baseline IOP < 25 mmHg) （AR-13324-CS302 試験）
Mean IOP by Visit: PP Population with Baseline IOP <25 mmHg （AR-13324-CS304 試験）

表 2.7.3.6-2. Mean IOP by Visit (PP Population with Baseline IOP < 25 mmHg)

Study Visit and Time Point		0.02% STN1013900 QD		0.02% STN1013900 BID		Timolol 0.5% BID	
		N	IOP	N	IOP	N	IOP
Baseline	08:00	129	22.54	132	22.55	142	22.54
	10:00	129	21.29	132	21.27	142	21.27
	16:00	129	20.43	132	20.56	142	20.71
Day 15	08:00	127	18.07	122	17.21	142	17.69
	10:00	126	16.72	120	16.35	141	16.93
	16:00	126	16.68	118	15.65	141	16.83
Day 43	08:00	122	17.95	111	17.64	141	17.46
	10:00	120	16.95	106	16.28	141	16.63
	16:00	120	17.00	106	15.75	141	16.60
Day 90	08:00	116	18.24	91	17.58	140	17.47
	10:00	114	17.03	88	16.94	140	16.92
	16:00	114	17.13	88	16.51	139	16.95

Baseline = Qualification Visit 2 (Visit 3)
Source: 添付資料 5.3.5.1-10 Table 14.2.1.1.1

表 2.7.3.6-3. Mean IOP by Visit: PP Population with Baseline IOP <25 mmHg

Study Visit and Time Point		0.02% STN1013900 QD		Timolol 0.5% BID	
		N	IOP	N	IOP
Baseline	08:00	186	22.40	186	22.44
	10:00	186	21.06	186	21.27
	16:00	186	20.69	186	20.69
Day 15	08:00	184	17.68	183	17.51
	10:00	181	16.55	183	16.71
	16:00	181	16.32	183	16.92
Day 43	08:00	177	17.84	183	17.60
	10:00	177	16.75	182	16.98
	16:00	176	16.57	182	16.67
Day 90	08:00	167	17.86	179	17.29
	10:00	166	16.90	179	16.69
	16:00	165	16.73	179	16.80

Baseline = Qualification Visit 2 (Visit 3)
Source: 添付資料 5.3.5.1-12 Table 14.2.1.1.1