目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.3 臨床検査値の評価 36
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 37
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 42
2.7.4.6 市販後データ 50
2.7.4.7 付録 50

Confidential

表 2.7.4-1. 臨床的安全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）
BCVA	Best Corrected Visual Acuity（最高矯正視力）
BID	Twice daily（1 日 2 回）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities（ICH 国際医薬用語集）
OAG	Open-angle glaucoma（開放隅角緑内障）
OHT	Ocular Hypertension（高眼圧症）
POAG	Primary open-angle glaucoma（原発開放隅角緑内障）
PT	Preferred Term（基本語）
QD	Once Daily（1 日 1 回）
SAE	Serious Adverse Event（重篤有害事象）
SAR	Suspected Adverse Reaction（副作用が疑われる事象） 本剤の臨床試験では、副作用と同義であることから、本文中の記載は副作用とした。
SD	Standard deviation（標準偏差）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
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
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event（治験使用薬の初回投与後に発現した有害事象）

Confidential

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性を評価した試験

安全性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

STN1013900 点眼液の安全性の評価は、健康成人を対象とした外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) 並びに外国第 I 相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104)、開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした国内第 II 相用量設定試験 (AR-13324-CS208)、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした国内第III相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) 及び国内第III相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT)、原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症を対象とした国内第III相長期投与試験 (101390002LT) の結果に基づき実施した。ただし、健康成人を対象とした外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) 並びに外国第 I 相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104) の安全性については 2.7.4.5.9 に記載した。

表 2.7.4.1-1. 安全性を評価した臨床試験の一覧

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

Confidential

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

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

(1) 有害事象

1) 有害事象の定義

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

2) 有害事象の重症度の基準

各試験において、以下の基準とした。

i) 外国第Ⅰ相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103)、外国第Ⅰ相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104)、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)

軽度：所見は顕著だが、つらくはなく、普段の日常生活に支障はない

中等度：煩わしく、普段の日常生活に制約や影響が生じるほどの不快感がある

重度：身体的機能が失われ、仕事や普段の日常生活ができなくなる

ii) **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)**

軽度：容易に忍容できる程度

中等度：日常生活に影響を及ぼす程度

高度：日常生活ができない程度

3) 重篤な有害事象の定義

各試験において、以下の定義とした。

i) **外国第Ⅰ相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103)、外国第Ⅰ相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104)、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)**

有害事象又は生命を脅かす有害事象又は生命を脅かす副作用の疑い (SAR) が次の転帰のいずれか、すなわち死亡、生命を脅かす有害事象、被験者の入院若しくは入院期間の延長、永続的若しくは顕著な障害（日常生活動作を行う機能の不全）、又は先天異常／先天性欠損のいずれかに至ると治験責任医師又は治験依頼者が判断する場合、当該事象を「重篤な」事象とみなす。死亡に至るもの、生命を脅かすもの、又は入院を要するものではないと考えられる重大な医学的事象については、適切な医学的判断に基づき、被験者を危険にさらすおそれがあり、上記の転帰のうちのいずれかを予防するために内科的若しくは外科的な介入を要すると考えられる場合には重篤とみなすことがある。こうした医学的事象の例として、救急処置室や自宅での集中治療を要するアレルギー性気管支痙攣、被験者の入院には至らない血液疾患や痙攣を来した場合、薬物依存症又は薬物乱用への発展等が挙げられる。

ii) **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)**

有害事象のうち、次のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象とする。

1) 死に至るもの

2) 生命を脅かすもの

3) 治療のため入院又は入院の延長が必要となるもの

4) 失明等永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

5) 先天異常を来たすもの

6) その他の重大な医学的事象

4) 有害事象の治験使用薬との因果関係の判定基準

いずれの試験においても、以下の基準とした。

- 関連なし：事象は他の要因（被験者の臨床状態、治療的介入、併存疾患、当該被験者に実施された治療 等）と明らかに関連しており、治験薬に対する既知の反応パターンに従っていない。
- おそらく関連なし：事象は他の原因（被験者の基礎疾患、治療的介入、併用療法 等）によって生じた可能性が非常に高い。又は、治験薬投与と当該事象発現までの時間の経過が長く、因果関係に適合しない。したがって、治験薬が当該事象の原因であるという合理的な可能性がない。
- 関連があるかもしれない：治験薬投与からの経過時間が妥当であり及び／又は治験薬に対する既知の反応パターンに従っている。ただし、他の要因（被験者の臨床状態、治療的介入、当該例に実施された併用治療 等）によって生じた可能性がある。
- 関連あり：治験薬投与からの経過時間が妥当であり及び／又は治験薬に対する既知の反応パターンに従っている。また、他の要因（被験者の臨床状態、治療的介入、当該例に実施された併用治療 等）では合理的に説明できず、治験薬投与の直後に発現したか、治験薬の中止により改善した、又は治験薬の再投与により再発した、投与部位に陽性反応がある、のいずれかである。

(2) 有害事象名のコーディング

症例報告書で収集した個々の有害事象は各試験以下の Ver.の MedDRA にて器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて分類した。また、本概要の作成にあたって、併合解析においては、用語を統一するために MedDRA Ver.27.1 に基づいて再度コーディングした。このため，本概要で示す事象名と各試験の結果に記載された事象名との間で違いが見られる場合がある。

表 2.7.4.1-2. 各試験の MedDRA Ver.

試験名（治験実施計画書番号）	MedDRA Ver.
外国第Ⅰ相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103)	20.0
外国第Ⅰ相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104)	20.0
国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)	21.1
国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305)	23.1
国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT)	25.0
国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT)	27.1

(3) 併合解析の集計方法

併合解析の集計方法を表 2.7.4.1-3 に示した。

Confidential

i) **併合解析 1（短期投与試験）**

STN1013900 点眼液を 4 週間投与した時の安全性を検討する目的で、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) の 3 試験（計 706 例）について併合解析を実施した。

ii) **併合解析 2**

STN1013900 点眼液を 4 週間又は 52 週間投与した時の安全性を検討する目的で、国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)、国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305)、国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) 及び国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) の 4 試験（計 966 例）について併合解析を実施した。

表 2.7.4.1-3. 併合解析の集計方法

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

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

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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性を評価したすべての試験において、STN1013900 点眼液の用法・用量は 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼であった。

試験ごとの治験使用薬が投与された期間について、国内第 II 相用量設定試験 (AR-13324-CS208) を表 2.7.4.1-4 に、国内第III相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) を表 2.7.4.1-5 に、国内第III相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) を表 2.7.4.1-6 に、国内第III相長期投与試験 (101390002LT) を表 2.7.4.1-7 に示した。

表 2.7.4.1-4. 治験使用薬が投与された期間（AR-13324-CS208：安全性解析対象集団）

	0.01% STN1013900 (N=55)	0.02% STN1013900 (N=54)	0.01% STN1013900 (N=51)	Placebo (N=55)
Overall Exposure (Days)				
N	55	54	51	55
Mean (SD)	27.3 (3.70)	27.5 (3.34)	26.4 (6.18)	27.7 (3.15)
Median	28.0	28.0	28.0	28.0
Min, Max	2, 31	5, 31	1, 31	7, 35

Note: Exposure is the number of days that a subject was exposed to the study treatment: (Date of Last Dose – Date of First Dose [Visit 3]) + 1.
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.5

表 2.7.4.1-5. 治験使用薬が投与された期間（AR-13324-CS305：安全性解析対象集団）

	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)
Overall Exposure (Days)		
N	122	123
Mean (SD)	27.9 (4.61)	28.5 (3.29)
Median	29.0	29.0
Min, Max	1, 32	4, 32

Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed.
Exposure is number of days that a subject was exposed to the study treatment: (Date of Last Dose – Date of First Dose) + 1.
Source:添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.1.5

表 2.7.4.1-6. 治験使用薬が投与された期間（101390001LT：安全性解析対象集団）

	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)
Overall Exposure (days)		
N	122	124
Mean (SD)	27.6 (2.31)	27.7 (2.17)
Median	28.0	28.0
Min, Max	11, 37	7, 32

Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed.
Exposure is number of days that a subject was exposed to the study treatment: (Date of Last Dose – Date of First Dose) + 1.
Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.1.6

表 2.7.4.1-7. 治験使用薬が投与された期間（101390002LT：安全性解析対象集団）

	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)
Overall Exposure (days)				
N	67	62	65	66
Mean (SD)	252.3 (126.27)	234.9 (137.13)	243.6 (132.94)	241.5 (134.34)
Median	350.0	318.5	280.0	350.0
Min, Max	2, 374	5, 378	2, 392	13, 378

Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed.
Exposure is number of days that a subject was exposed to the study treatment: (Date of Last Dose – Date of First Dose) + 1.
Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.1.6.1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験ごとの人口統計学的及び他の基準値の特性について、国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) は表 2.7.4.1-8 に、国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) は表 2.7.4.1-9 に、国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) は表 2.7.4.1-10 に、国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) は表 2.7.4.1-11 に示した。

表 2.7.4.1-8. 人口統計学的及び他の基準値の特性
（AR-13324-CS208：安全性解析対象集団）

	0.01% STN1013900 N=55	0.02% STN1013900 N=54	0.04% STN1013900 N=51	Placebo N=55	All Subjects N=215
Sex - n (%)					
Male	19 (34.5)	25 (46.3)	24 (47.1)	24 (43.6)	92 (42.8)
Female	36 (65.5)	29 (53.7)	27 (52.9)	31 (56.4)	123 (57.2)
Age (Years)					
N	55	54	51	55	215
Mean (SD)	62.7 (14.62)	64.1 (12.16)	62.0 (13.56)	64.6 (12.58)	63.4 (13.21)
Median	67.0	67.0	63.0	67.0	66.0
Min, Max	23, 88	29, 86	26, 86	29, 89	23, 89
< 65	22 (40.0)	23 (42.6)	28 (54.9)	23 (41.8)	96 (44.7)
>= 65	33 (60.0)	31 (57.4)	23 (45.1)	32 (58.2)	119 (55.3)
Study Eye Diagnosis - n (%)					
Ocular Hypertension	16 (29.1)	15 (27.8)	16 (31.4)	15 (27.3)	62 (28.8)
Open Angle Glaucoma	39 (70.9)	39 (72.2)	35 (68.6)	40 (72.7)	153 (71.2)
Time Since Current OHT or OAG Diagnosis (Weeks)					
N	55	54	51	55	215
Mean (SD)	231.3 (206.19)	269.2 (315.39)	262.1 (299.02)	302.2 (286.95)	266.3 (278.72)
Median	172.0	153.0	169.0	219.0	179.0
Min, Max	2, 777	7, 1585	1, 1532	6, 1381	1, 1585

Confidential

	0.01% STN1013900 N=55	0.02% STN1013900 N=54	0.04% STN1013900 N=51	Placebo N=55	All Subjects N=215
Prior Hypotensive Therapy					
Combination Therapy	9 (16.4)	9 (16.7)	9 (17.6)	11 20.0)	38 (17.7)
Prostaglandins (Monotherapy)	13 (23.6)	18 (33.3)	14 (27.5)	19 (34.5)	64 (29.8)
Other (Monotherapy)	15 (27.3)	13 (24.1)	9 (17.6)	13 (23.6)	50 (23.3)
No Prior Therapy	18 (32.7)	14 (25.9)	19 (37.3)	12 (21.8)	63 (29.3)
No Prostaglandin Therapy	36 (65.5)	32 (59.3)	32 (62.7)	28 (50.9)	128 (59.5)
Prostaglandin Therapy	19 (34.5)	22 (40.7)	19 (37.3)	27 (49.1)	87 (40.5)
Time on Prior Hypotensive Therapy (Weeks)					
N	37	40	32	43	152
Mean (SD)	151.3 (177.07)	121.4 (178.31)	101.9 (127.74)	116.2 (109.51)	123.1 (150.59)
Median	57.0	46.5	54.5	74.0	57.0
Min, Max	3, 705	3, 901	3, 532	1, 357	1, 901
IOP (mmHg) at V1: Screening - Study Eye					
N	55	54	51	55	215
Mean (SD)	19.064 (3.3083)	18.583 (3.0849)	19.275 (3.2223)	18.773 (2.7383)	18.919 (3.0832)
Median	19.000	18.000	19.000	19.000	18.500
Min, Max	14.00, 26.00	14.00, 27.00	14.00, 28.00	14.00, 26.00	14.00, 28.00
Mean Diurnal IOP (mmHg) at V3: Day 1, Qual #2 – Study Eye					
N	55	54	51	55	215
Mean (SD)	20.506 (2.8362)	20.278 (2.8039)	20.755 (3.2037)	21.142 (3.7023)	20.671 (3.1526)
Median	20.333	21.000	20.167	21.000	20.667
Min, Max	15.33, 26.67	15.17, 24.67	15.67, 31.00	15.33, 33.17	15.17, 33.17
Central Corneal Thickness (µm) at V1: Screening - Study Eye					
N	55	54	51	55	215
Mean (SD)	545.54 (36.564)	534.01 (36.836)	541.59 (39.918)	535.36 (35.843)	539.10 (37.311)
Median	544.50	538.50	543.50	544.00	543.00
Min, Max	447.0, 617.5	425.0, 604.0	438.0, 614.5	447.5, 618.5	425.0, 618.5
Central Corneal Thickness (µm) at V1: Screening - Fellow Eye					
N	55	54	51	55	215
Mean (SD)	546.21 (35.624)	534.89 (35.438)	542.86 (37.364)	534.72 (35.758)	539.63 (36.133)
Median	543.50	536.25	540.00	541.00	540.00
Min, Max	450.0, 623.5	445.0, 608.5	457.0, 613.0	447.5, 609.5	445.0, 623.5
Cup to Disc Ratio at V1: Screening - Study Eye					
N	55	54	51	55	215

	0.01% STN1013900 N=55	0.02% STN1013900 N=54	0.04% STN1013900 N=51	Placebo N=55	All Subjects N=215
Mean (SD)	0.640 (0.1850)	0.677 (0.1415)	0.651 (0.1753)	0.655 (0.1382)	0.656 (0.1605)
Median	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700
Min, Max	0.10, 0.94	0.30, 0.90	0.10, 0.90	0.30, 0.90	0.10, 0.94
Cup to Disc Ratio at V1: Screening - Fellow Eye					
N	55	54	51	55	215
Mean (SD)	0.644 (0.1861)	0.670 (0.1518)	0.644 (0.1674)	0.652 (0.1580)	0.653 (0.1656)
Median	0.700	0.700	0.660	0.700	0.700
Min, Max	0.10, 0.90	0.30, 0.90	0.10, 0.90	0.30, 0.90	0.10, 0.90
Visual Field Mean Deviation (dB) at V1: Screening - Study Eye					
N	55	54	51	55	215
Mean (SD)	-2.441 (3.3216)	-2.388 (4.2018)	-1.291 (3.0487)	-2.245 (3.0950)	-2.105 (3.4580)
Median	-1.720	-1.195	-0.700	-1.860	-1.490
Min, Max	-11.61, 2.88	-14.77, 5.37	-10.07, 4.62	-12.70, 2.36	-14.77, 5.37
Visual Field Mean Deviation (dB) at V1: Screening - Fellow Eye					
N	55	54	51	55	215
Mean (SD)	-1.984 (3.0847)	-1.901 (4.1396)	-1.404 (2.9899)	-2.495 (3.6011)	-1.956 (3.4863)
Median	-1.020	-0.800	-0.700	-1.530	-0.960
Min, Max	-15.76, 3.08	-19.05, 7.88	-10.56, 4.46	-15.75, 2.49	-19.05, 7.88

Abbreviations: IOP = Intraocular Pressure; OAG = Open-Angle Glaucoma; OHT = Ocular Hypertension.
Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in the given treatment group for the population being analyzed.
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.2

表 2.7.4.1-9. 人口統計学的及び他の基準値の特性
(AR-13324-CS305：安全性解析対象集団)

Variable	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)	All Subjects (N=245)
Sex, n (%)			
Male	44 (36.1)	57 (46.3)	101 (41.2)
Female	78 (63.9)	66 (53.7)	144 (58.8)
Age (years)			
N	122	123	245
Mean (SD)	61.4 (13.18)	62.0 (12.99)	61.7 (13.06)
Median	64.0	65.0	64.0
Min, Max	21, 84	21, 85	21, 85
Age Category, n (%)			
< 65 years	63 (51.6)	60 (48.8)	123 (50.2)

Confidential

Variable	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)	All Subjects (N=245)
>= 65 years	59 (48.4)	63 (51.2)	122 (49.8)
Study Eye Diagnosis, n (%)			
Ocular Hypertension	32 (26.2)	35 (28.5)	67 (27.3)
Primary Open Angle Glaucoma	90 (73.8)	88 (71.5)	178 (72.7)
Time Since Current OHT or POAG Diagnosis (weeks)			
N	122	123	245
Mean (SD)	294.0 (247.59)	315.4 (289.19)	304.7 (268.94)
Median	220.5	212.0	219.0
Min, Max	3, 1362	3, 1625	3, 1625
Prior Hypotensive Therapy, n (%)			
No prior hypotensive medication	29 (23.8)	31 (25.2)	60 (24.5)
Prostaglandin analogues (monotherapy) only	56 (45.9)	36 (29.3)	92 (37.6)
Beta-adrenoceptor antagonists (monotherapy) only	7 (5.7)	13 (10.6)	20 (8.2)
Other monotherapy	4 (3.3)	3 (2.4)	7 (2.9)
Prostaglandin analogues + Beta-adrenoceptor antagonists (two drugs)	11 (9.0)	16 (13.0)	27 (11.0)
Other combination therapy	15 (12.3)	24 (19.5)	39 (15.9)
Prior Prostaglandin Therapy, n (%)			
No Prostaglandin Therapy	48 (39.3)	57 (46.3)	105 (42.9)
Prostaglandin Therapy	74 (60.7)	66 (53.7)	140 (57.1)
Time on Prior Hypotensive Therapy (weeks)			
N	93	92	185
Mean (SD)	63.5 (75.62)	78.5 (93.22)	71.0 (84.93)
Median	29.0	32.5	30.0
Min, Max	5, 417	3, 511	3, 511
IOP (mmHg) at V1: Screening - Study Eye			
N	122	123	245
Mean (SD)	18.668 (2.8996)	19.159 (3.2777)	18.914 (3.0986)
Median	18.000	19.000	19.000
Min, Max	14.00, 26.00	14.00, 27.00	14.00, 27.00
Mean Diurnal IOP (mmHg) at Baseline: V3: Qualification Visit 2 (Day 1) - Study Eye			
N	122	123	245
Mean (SD)	20.475 (2.7725)	20.830 (3.5472)	20.654 (3.1835)
Median	20.835	21.000	21.000
Min, Max	15.50, 28.83	15.17, 33.00	15.17, 33.00
Central Corneal Thickness (µm) at V1: Screening - Study Eye			
N	122	123	245
Mean (SD)	542.75 (33.200)	545.07 (35.425)	543.91 (34.284)
Median	544.75	544.50	544.50
Min, Max	452.5, 613.5	445.0, 609.5	445.0, 613.5
Central Corneal Thickness (µm) at V1: Screening - Fellow Eye			
N	122	123	245
Mean (SD)	543.32 (33.106)	546.27 (34.156)	544.80 (33.600)

Variable	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)	All Subjects (N=245)
Median	547.75	545.50	546.00
Min, Max	462.5, 614.5	436.0, 619.0	436.0, 619.0
Cup to Disc Ratio at V1: Screening - Study Eye			
N	122	123	245
Mean (SD)	0.657 (0.1804)	0.638 (0.1796)	0.647 (0.1799)
Median	0.700	0.700	0.700
Min, Max	0.10, 0.93	0.18, 1.00	0.10, 1.00
Cup to Disc Ratio at V1: Screening - Fellow Eye			
N	122	123	245
Mean (SD)	0.645 (0.1757)	0.634 (0.1815)	0.639 (0.1784)
Median	0.700	0.700	0.700
Min, Max	0.10, 0.90	0.20, 1.00	0.10, 1.00
Visual Field Mean Deviation (dB) at V1: Screening - Study Eye			
N	122	123	245
Mean (SD)	-1.453 (3.2231)	-2.059 (3.4236)	-1.757 (3.3323)
Median	-0.725	-1.120	-0.960
Min, Max	-15.57, 5.21	-15.98, 4.02	-15.98, 5.21
Visual Field Mean Deviation (dB) at V1: Screening - Fellow Eye			
N	122	123	245
Mean (SD)	-1.771 (3.6200)	-2.607 (3.8284)	-2.190 (3.7419)
Median	-0.795	-1.370	-1.130
Min, Max	-19.01, 5.21	-17.83, 2.80	-19.01, 5.21

Abbreviations: BID = Twice per Day; IOP = Intraocular Pressure; OHT = Ocular Hypertension; POAG = Primary Open Angle Glaucoma; QD = Once per Day.

Note: N in the headers represents the total number of subjects in treatment group for the population being analyzed. Percentages are based on N in each treatment group unless otherwise noted. Age (in years) is defined as: (Informed Consent Date – Date of Birth)/365.25, truncated as an integer.

Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.1.2

表 2.7.4.1-10. 人口統計学的及び他の基準値の特性

（101390001LT：安全性解析対象集団）

Variable	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	All Subjects (N=246)
Sex			
N	122	124	246
Male	50 (41.0%)	57 (46.0%)	107 (43.5%)
Female	72 (59.0%)	67 (54.0%)	139 (56.5%)
Age (years)			
N	122	124	246
Mean (SD)	62.7 (11.91)	62.4 (12.49)	62.6 (12.18)
Median	66.0	63.0	64.5
Min, Max	32, 84	27, 91	27, 91
Age Category			
N	122	124	246

Confidential

Variable	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	All Subjects (N=246)
< 65 years	57 (46.7%)	66 (53.2%)	123 (50.0%)
>= 65 years	65 (53.3%)	58 (46.8%)	123 (50.0%)
Study Eye Diagnosis			
N	122	124	246
Ocular Hypertension	42 (34.4%)	39 (31.5%)	81 (32.9%)
Primary Open Angle Glaucoma	80 (65.6%)	85 (68.5%)	165 (67.1%)
Time Since Current OHT or POAG Diagnosis (weeks)			
N	122	124	246
Mean (SD)	292.1 (288.85)	282.4 (250.27)	287.2 (269.58)
Median	205.5	211.0	206.5
Min, Max	0, 1643	0, 1117	0, 1643
Prior Hypotensive Therapy			
N	122	124	246
No Prior Hypotensive Medication	20 (16.4%)	22 (17.7%)	42 (17.1%)
Prostaglandin analogues (monotherapy) only	35 (28.7%)	46 (37.1%)	81 (32.9%)
Beta-adrenoceptor antagonists (monotherapy) only	24 (19.7%)	29 (23.4%)	53 (21.5%)
Other monotherapy	7 (5.7%)	6 (4.8%)	13 (5.3%)
Prostaglandin analogues + Beta-adrenoceptor antagonists (two drugs)	10 (8.2%)	2 (1.6%)	12 (4.9%)
Other combination therapy	26 (21.3%)	19 (15.3%)	45 (18.3%)
Prior Prostaglandin Therapy			
N	122	124	246
No Prostaglandin Therapy	67 (54.9%)	68 (54.8%)	135 (54.9%)
Prostaglandin Therapy	55 (45.1%)	56 (45.2%)	111 (45.1%)
Time on Prior Hypotensive Therapy (weeks)			
N	102	102	204
Mean (SD)	84.2 (124.20)	81.7 (112.72)	82.9 (118.32)
Median	46.5	38.0	43.0
Min, Max	1, 1021	1, 646	1, 1021
IOP (mmHg) at V1: Screening - Study Eye			
N	122	124	246
Mean (SD)	19.42 (2.778)	19.26 (2.493)	19.34 (2.634)
Median	19.00	19.00	19.00
Min, Max	12.0, 26.5	14.0, 26.0	12.0, 26.5
Mean Diurnal IOP (mmHg) at Baseline: V3: Qualification Visit 3 (Day 1) - Study Eye			
N	122	124	246
Mean (SD)	19.58 (1.356)	19.34 (1.390)	19.46 (1.376)
Median	19.33	19.00	19.00
Min, Max	18.0, 23.7	18.0, 25.7	18.0, 25.7
Central Corneal Thickness (μm) at V1: Screening - Study Eye			
N	121	124	245
Mean (SD)	545.53 (36.766)	551.46 (35.711)	548.53 (36.283)
Median	545.00	551.00	549.50
Min, Max	403.0, 617.0	480.0, 617.5	403.0, 617.5
Cup to Disc Ratio at V1: Screening - Study Eye			
N	122	124	246
Mean (SD)	0.65 (0.188)	0.65 (0.181)	0.65 (0.184)
Median	0.70	0.70	0.70
Min, Max	0.1, 1.0	0.1, 1.0	0.1, 1.0
Visual Field Mean Deviation (dB) at V1: Screening - Study Eye			
N	97	97	194
Mean (SD)	-2.449 (4.0528)	-1.501 (3.5696)	-1.975 (3.8385)
Median	-1.190	-0.810	-1.055

Variable	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	All Subjects (N=246)
Min, Max	-19.11, 4.90	-15.04, 5.80	-19.11, 5.80
Visual Field Mean Defect (dB) at V1: Screening - Study Eye			
N	25	27	52
Mean (SD)	2.10 (4.015)	2.90 (4.394)	2.51 (4.194)
Median	0.50	1.40	1.20
Min, Max	-2.2, 14.0	-2.5, 13.4	-2.5, 14.0

Note: N in the headers represents the total number of subjects in treatment group for the population being analyzed.
Percentages are based on N in each treatment group unless otherwise noted.
Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.1.3

表 2.7.4.1-11. 人口統計学的及び他の基準値の特性

(101390002LT：安全性解析対象集団)

Variable	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)	All Subjects (N=260)
Sex					
N	67	62	65	66	260
Male	24 (35.8%)	35 (56.5%)	30 (46.2%)	29 (43.9%)	118 (45.4%)
Female	43 (64.2%)	27 (43.5%)	35 (53.8%)	37 (56.1%)	142 (54.6%)
Age (years)					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	64.1 (9.81)	65.5 (12.56)	61.3 (12.41)	62.8 (13.29)	63.4 (12.11)
Median	64.0	68.0	63.0	65.0	65.0
Min, Max	32, 83	34, 90	31, 86	28, 87	28, 90
Age Category					
N	67	62	65	66	260
< 65 years	34 (50.7%)	24 (38.7%)	37 (56.9%)	31 (47.0%)	126 (48.5%)
>= 65 years	33 (49.3%)	38 (61.3%)	28 (43.1%)	35 (53.0%)	134 (51.5%)
Study Eye Diagnosis					
N	67	62	65	66	260
Primary Open Angle Glaucoma	44 (65.7%)	26 (41.9%)	29 (44.6%)	32 (48.5%)	131 (50.4%)
Normal Tension Glaucoma	22 (32.8%)	0	2 (3.1%)	0	24 (9.2%)
Exfoliation Glaucoma	1 (1.5%)	4 (6.5%)	1 (1.5%)	0	6 (2.3%)
Pigmentary Glaucoma	0	0	0	0	0
Ocular Hypertension	0	32 (51.6%)	33 (50.8%)	34 (51.5%)	99 (38.1%)
Time Since Current Diagnosis (weeks)					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	243.8 (232.40)	310.7 (283.36)	277.8 (263.84)	368.7 (358.74)	300.0 (290.42)
Median	177.0	226.0	199.0	243.5	214.0
Min, Max	0, 859	0, 1144	-3, 878	0, 1383	-3, 1383
Prior Hypotensive Therapy					
N	67	62	65	66	260
No Prior Hypotensive Medication	12 (17.9%)	23 (37.1%)	27 (41.5%)	25 (37.9%)	87 (33.5%)
Prostaglandin analogues (monotherapy) only	14 (20.9%)	13 (21.0%)	13 (20.0%)	14 (21.2%)	54 (20.8%)
Beta-adrenoceptor antagonists (monotherapy) only	26 (38.8%)	18 (29.0%)	13 (20.0%)	14 (21.2%)	71 (27.3%)
Other monotherapy	8 (11.9%)	1 (1.6%)	3 (4.6%)	2 (3.0%)	14 (5.4%)
Prostaglandin analogues + Beta-adrenoceptor antagonists (two drugs)	2 (3.0%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	4 (6.1%)	8 (3.1%)
Other combination therapy	5 (7.5%)	6 (9.7%)	8 (12.3%)	7 (10.6%)	26 (10.0%)
Prior Prostaglandin Therapy					
N	67	62	65	66	260
No Prostaglandin Therapy	51 (76.1%)	44 (71.0%)	50 (76.9%)	46 (69.7%)	191 (73.5%)
Prostaglandin Therapy	16 (23.9%)	18 (29.0%)	15 (23.1%)	20 (30.3%)	69 (26.5%)
Time on Prior Hypotensive Therapy (weeks)					
N	55	39	38	41	173

Confidential

Variable	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)	All Subjects (N=260)
Mean (SD)	100.1 (132.78)	113.8 (143.77)	85.2 (103.88)	139.8 (172.69)	109.3 (140.50)
Median	50.0	60.0	41.0	53.0	50.0
Min, Max	5, 635	5, 645	5, 478	5, 594	5, 645
IOP (mmHg) at V1: Screening - Study Eye					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	17.09 (2.640)	21.18 (3.025)	20.73 (2.688)	20.94 (2.725)	19.95 (3.234)
Median	16.20	22.00	21.00	21.25	20.00
Min, Max	13.0, 25.5	15.0, 28.0	14.0, 28.0	15.5, 28.0	13.0, 28.0
Mean Diurnal IOP (mmHg) at Baseline: V3: Qualification Visit 3 (Day 1) - Study Eye					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	17.81 (1.587)	23.40 (1.816)	23.42 (1.848)	23.41 (1.882)	21.97 (3.030)
Median	17.83	23.00	23.00	23.00	22.67
Min, Max	15.2, 21.3	19.2, 31.0	18.7, 29.7	18.8, 32.8	15.2, 32.8
Central Corneal Thickness (μm) at V1: Screening - Study Eye					
N	67	61	65	66	259
Mean (SD)	543.15 (32.358)	550.70 (43.344)	556.61 (34.864)	552.42 (36.204)	550.67 (36.890)
Median	544.00	556.50	560.50	553.00	553.00
Min, Max	460.0, 616.5	443.5, 619.5	467.0, 620.0	482.0, 617.5	443.5, 620.0
Cup to Disc Ratio at V1: Screening - Study Eye					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	0.74 (0.106)	0.60 (0.190)	0.59 (0.179)	0.57 (0.204)	0.63 (0.186)
Median	0.70	0.60	0.60	0.60	0.70
Min, Max	0.5, 1.0	0.0, 0.9	0.2, 0.9	0.0, 0.9	0.0, 1.0
Visual Field Mean Deviation (dB) at V1: Screening - Study Eye					
N	46	50	55	53	204
Mean (SD)	-2.975 (3.9454)	-0.942 (2.3483)	-1.818 (3.2321)	-0.625 (2.7458)	-1.554 (3.2072)
Median	-1.955	-0.445	-0.720	-0.550	-0.860
Min, Max	-20.61, 2.58	-9.22, 4.83	-10.31, 2.26	-9.87, 10.41	-20.61, 10.41
Visual Field Mean Defect (dB) at V1: Screening - Study Eye					
N	21	11	10	11	53
Mean (SD)	2.74 (3.129)	0.93 (3.181)	0.63 (2.236)	0.51 (2.837)	1.50 (3.028)
Median	3.10	-0.10	0.45	0.40	0.60
Min, Max	-1.5, 10.3	-2.8, 8.6	-1.8, 6.4	-3.1, 6.1	-3.1, 10.3
VFQ-25: Sub scales of General health at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	52.99 (15.400)	54.44 (16.020)	58.46 (14.841)	56.44 (14.081)	55.58 (15.146)
Median	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
Min, Max	25.0, 100.0	25.0, 100.0	25.0, 100.0	25.0, 100.0	25.0, 100.0
VFQ-25: General vision at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	74.33 (11.963)	77.10 (10.771)	75.69 (9.677)	75.45 (10.404)	75.62 (10.727)
Median	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00
Min, Max	40.0, 100.0	40.0, 100.0	40.0, 80.0	40.0, 100.0	40.0, 100.0
VFQ-25: Ocular pain at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	84.33 (15.743)	87.30 (14.403)	87.50 (14.658)	86.55 (14.596)	86.39 (14.838)
Median	87.50	87.50	87.50	87.50	87.50
Min, Max	25.0, 100.0	37.5, 100.0	50.0, 100.0	50.0, 100.0	25.0, 100.0
VFQ-25: Near activities at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	74.81 (13.483)	72.98 (16.853)	78.34 (15.988)	73.68 (16.778)	74.97 (15.851)
Median	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00
Min, Max	33.3, 100.0	33.3, 100.0	41.7, 100.0	16.7, 100.0	16.7, 100.0
VFQ-25: Distance activities at V3: Baseline					

Variable	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)	All Subjects (N=260)
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	81.22 (12.599)	84.54 (10.439)	84.10 (11.764)	83.84 (11.960)	83.40 (11.744)
Median	83.30	83.30	83.30	83.30	83.30
Min, Max	33.3, 100.0	66.7, 100.0	50.0, 100.0	33.3, 100.0	33.3, 100.0
VFQ-25: Social functioning at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	91.04 (9.925)	91.94 (9.891)	93.08 (9.383)	90.72 (11.247)	91.68 (10.124)
Median	87.50	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	75.0, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0	50.0, 100.0	50.0, 100.0
VFQ-25: Mental health at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	82.02 (16.590)	88.74 (11.076)	86.76 (12.426)	88.28 (11.931)	86.40 (13.421)
Median	87.50	93.80	93.80	93.80	93.80
Min, Max	31.3, 100.0	62.5, 100.0	37.5, 100.0	56.3, 100.0	31.3, 100.0
VFQ-25: Role difficulties at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	87.69 (17.744)	87.70 (16.242)	90.96 (13.533)	91.86 (14.124)	89.57 (15.532)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	25.0, 100.0	50.0, 100.0	50.0, 100.0	37.5, 100.0	25.0, 100.0
VFQ-25: Dependency at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	93.66 (10.162)	96.64 (7.765)	96.67 (7.336)	96.47 (7.320)	95.83 (8.302)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	66.7, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0	66.7, 100.0
VFQ-25: Driving at V3: Baseline					
N	41	40	39	42	162
Mean (SD)	81.40 (12.223)	85.00 (12.722)	84.94 (11.886)	84.23 (14.093)	83.87 (12.745)
Median	87.50	87.50	87.50	87.50	87.50
Min, Max	50.0, 100.0	62.5, 100.0	62.5, 100.0	37.5, 100.0	37.5, 100.0
VFQ-25: Color vision at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	93.28 (11.165)	94.76 (11.214)	95.77 (9.447)	94.70 (10.299)	94.62 (10.529)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	75.0, 100.0	50.0, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0	50.0, 100.0
VFQ-25: Peripheral vision at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	79.10 (18.256)	82.66 (16.061)	84.23 (17.438)	83.71 (16.108)	82.40 (17.031)
Median	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00
Min, Max	25.0, 100.0	50.0, 100.0	50.0, 100.0	50.0, 100.0	25.0, 100.0
VFQ-25: Overall composite score (Combo 11) at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	84.04 (9.178)	86.42 (7.973)	87.18 (8.035)	86.43 (8.126)	86.00 (8.390)
Median	85.40	88.80	88.70	88.25	88.15
Min, Max	60.0, 100.0	68.2, 98.5	65.1, 98.0	61.3, 98.0	60.0, 100.0
VFQ-25: Overall composite score (Combo 7) at V3: Baseline					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	83.54 (9.783)	85.66 (8.279)	86.52 (8.482)	85.76 (8.482)	85.35 (8.810)
Median	85.50	87.90	89.10	87.05	87.30
Min, Max	55.1, 100.0	66.5, 99.1	63.0, 97.1	55.3, 100.0	55.1, 100.0
Spatial Frequency 3 cycles/degree at V3: Baseline - Study Eye					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	1.658 (0.2407)	1.634 (0.2733)	1.663 (0.2497)	1.666 (0.2385)	1.656 (0.2494)
Median	1.630	1.630	1.630	1.630	1.630

Variable	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)	All Subjects (N=260)
Min, Max	1.00, 2.08	0.70, 2.08	1.17, 2.08	1.00, 2.08	0.70, 2.08
Spatial Frequency 6 cycles/degree at V3: Baseline - Study Eye					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	1.817 (0.2633)	1.753 (0.3222)	1.750 (0.2715)	1.667 (0.3195)	1.747 (0.2981)
Median	1.840	1.840	1.700	1.700	1.840
Min, Max	1.21, 2.29	0.61, 2.29	0.91, 2.29	0.91, 2.29	0.61, 2.29
Spatial Frequency 12 cycles/degree at V3: Baseline - Study Eye					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	1.388 (0.3529)	1.356 (0.3524)	1.392 (0.3414)	1.320 (0.3664)	1.364 (0.3526)
Median	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400
Min, Max	0.61, 1.99	0.31, 1.99	0.61, 1.99	0.31, 1.99	0.31, 1.99
Spatial Frequency 18 cycles/degree at V3: Baseline - Study Eye					
N	67	62	65	66	260
Mean (SD)	0.909 (0.3942)	0.865 (0.3979)	0.907 (0.3836)	0.876 (0.3602)	0.890 (0.3823)
Median	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960
Min, Max	0.17, 1.55	0.01, 1.55	0.01, 1.55	0.17, 1.55	0.01, 1.55

Abbreviations: IOP = Intraocular Pressure; OHT = Ocular Hypertension; POAG = Primary Open Angle Glaucoma.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in treatment group for the population being analyzed.
Percentages are based on N in each treatment group unless otherwise noted.
Overall Composite Score (Combo 11): Mean of General Vision, Ocular Pain, Near Activities, Distance Activities, Social Functioning, Mental Health, Role Difficulties, Dependency, Driving, Color Vision and Peripheral Vision
Overall Composite Score (Combo 7): Mean of General Vision, Near Activities, Distance Activities, Social Functioning, Mental Health, Role Difficulties and Dependency
Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.1.3

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の解析については、投与期間が 4 週間の短期投与試験（併合解析 1）と 52 週間の長期投与試験それぞれについて考察した。

（1） 短期投与試験（併合解析 1）

短期投与試験（併合解析 1）における有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2 に示した。

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

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

表 2.7.4.2-1. 短期投与試験（併合解析 1）：有害事象の発現割合

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=55)	0.02% STN1013900 (N=176)	0.4% Ripasudil (N=123)	0.005% Latanoprost (N=124)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)
Number of Subjects with Any TEAE	5 (9.1%)	100 (56.8%)	85 (69.1%)	26 (21.0%)	79 (64.8%)
EYE DISORDERS	4 (7.3%)	95 (54.0%)	80 (65.0%)	18 (14.5%)	76 (62.3%)
Abnormal sensation in eye	1 (1.8%)	1 (0.6%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Accommodation disorder	0	1 (0.6%)	0	0	0
Asthenopia	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Blepharitis	0	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)
Chalazion	0	0	0	0	1 (0.8%)
Conjunctival deposit	0	0	1 (0.8%)	0	0
Conjunctival follicles	0	0	1 (0.8%)	0	0
Conjunctival haemorrhage	0	9 (5.1%)	0	0	3 (2.5%)
Conjunctival hyperaemia	1 (1.8%)	87 (49.4%)	77 (62.6%)	8 (6.5%)	65 (53.3%)
Conjunctival oedema	0	2 (1.1%)	0	0	0
Conjunctivitis allergic	0	1 (0.6%)	0	0	0
Cornea verticillate	0	2 (1.1%)	0	0	9 (7.4%)
Dry eye	0	1 (0.6%)	0	0	0
Erythema of eyelid	0	0	0	0	1 (0.8%)
Eye discharge	0	3 (1.7%)	0	0	3 (2.5%)
Eye irritation	0	12 (6.8%)	7 (5.7%)	1 (0.8%)	7 (5.7%)
Eye pain	0	1 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
Eye pruritus	0	2 (1.1%)	2 (1.6%)	0	8 (6.6%)
Eyelid myokymia	0	0	0	0	1 (0.8%)
Eyelid oedema	0	1 (0.6%)	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	0	0	0	0	3 (2.5%)
Lacrimation increased	0	0	0	0	1 (0.8%)
Ocular discomfort	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Ocular hyperaemia	0	0	0	0	2 (1.6%)
Optic disc haemorrhage	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Photophobia	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)
Punctate keratitis	1 (1.8%)	2 (1.1%)	1 (0.8%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)
Swelling of eyelid	0	1 (0.6%)	0	0	0
Trichiasis	1 (1.8%)	0	0	2 (1.6%)	0
Vision blurred	0	3 (1.7%)	0	0	6 (4.9%)
Visual acuity reduced	0	4 (2.3%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)
Abdominal discomfort	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)
Diarrhoea	0	0	1 (0.8%)	0	0
Nausea	0	0	0	0	1 (0.8%)
Toothache	1 (1.8%)	0	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	3 (1.7%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Fatigue	0	0	0	0	1 (0.8%)
Instillation site irritation	0	1 (0.6%)	0	0	0
Instillation site pain	0	2 (1.1%)	0	0	0
Malaise	0	0	0	1 (0.8%)	0
Thirst	0	0	0	1 (0.8%)	0

Confidential

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=55)	0.02% STN1013900 (N=176)	0.4% Ripasudil (N=123)	0.005% Latanoprost (N=124)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	4 (2.3%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	3 (2.5%)
Body tinea	0	0	0	1 (0.8%)	0
COVID-19	0	0	0	0	2 (1.6%)
Conjunctivitis	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Cystitis	0	1 (0.6%)	0	0	0
Hordeolum	0	0	1 (0.8%)	0	0
Nasopharyngitis	0	3 (1.7%)	0	0	0
Pneumonia	0	0	1 (0.8%)	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	2 (1.1%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Corneal abrasion	0	1 (0.6%)	0	0	0
Foreign body in eye	0	0	0	1 (0.8%)	0
Immunisation reaction	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Skin wound	0	0	1 (0.8%)	0	0
Thermal burn	0	0	0	0	1 (0.8%)
Thoracic vertebral fracture	0	0	0	1 (0.8%)	0
Tooth fracture	0	1 (0.6%)	0	0	0
INVESTIGATIONS	1 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0	0
Intraocular pressure increased	1 (1.8%)	0	0	0	0
White blood cells urine positive	0	1 (0.6%)	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	1 (0.6%)	0	3 (2.4%)	0
Arthralgia	0	0	0	1 (0.8%)	0
Back pain	0	1 (0.6%)	0	0	0
Muscle spasms	0	0	0	1 (0.8%)	0
Rotator cuff syndrome	0	0	0	1 (0.8%)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	0	0	1 (0.8%)	0
Headache	0	0	0	1 (0.8%)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	0	0	0	0	1 (0.8%)
Insomnia	0	0	0	0	1 (0.8%)
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	1 (0.6%)	0	0	0
Urine abnormality	0	1 (0.6%)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0	1 (0.8%)	0	0
Oropharyngeal discomfort	0	0	1 (0.8%)	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Eczema	0	0	0	1 (0.8%)	0
Erythema multiforme	0	0	1 (0.8%)	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event

Studies: AR-13324-CS208 (Placebo, 0.02% STN1013900), AR-13324-CS305 and 101390001LT

Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. Percentages are based on N in each treatment group unless otherwise noted. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.1. Subjects experiencing more than one TEAE within a given SOC or PT are counted once within that SOC or PT. SOCs and PTs within SOCs are listed in alphabetical order.

Source: 添付資料 5.3.5.3-2 Table 4.1.1

Confidential

表 2.7.4.2-2. 短期投与試験（併合解析 1）：副作用の発現割合

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	Placebo (N=55)	0.02% STN1013900 (N=176)	0.4% Ripasudil (N=123)	0.005% Latanoprost (N=124)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)
Number of Subjects with Any TEAE	2 (3.6%)	93 (52.8%)	81 (65.9%)	10 (8.1%)	75 (61.5%)
EYE DISORDERS	2 (3.6%)	92 (52.3%)	80 (65.0%)	10 (8.1%)	75 (61.5%)
Abnormal sensation in eye	1 (1.8%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Accommodation disorder	0	1 (0.6%)	0	0	0
Blepharitis	0	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)
Conjunctival follicles	0	0	1 (0.8%)	0	0
Conjunctival haemorrhage	0	3 (1.7%)	0	0	2 (1.6%)
Conjunctival hyperaemia	1 (1.8%)	85 (48.3%)	77 (62.6%)	7 (5.6%)	65 (53.3%)
Conjunctival oedema	0	1 (0.6%)	0	0	0
Cornea verticillate	0	2 (1.1%)	0	0	9 (7.4%)
Dry eye	0	1 (0.6%)	0	0	0
Erythema of eyelid	0	0	0	0	1 (0.8%)
Eye discharge	0	1 (0.6%)	0	0	3 (2.5%)
Eye irritation	0	12 (6.8%)	7 (5.7%)	1 (0.8%)	7 (5.7%)
Eye pain	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.8%)
Eye pruritus	0	1 (0.6%)	2 (1.6%)	0	7 (5.7%)
Eyelid oedema	0	1 (0.6%)	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	0	0	0	0	1 (0.8%)
Lacrimation increased	0	0	0	0	1 (0.8%)
Ocular discomfort	0	0	1 (0.8%)	0	0
Ocular hyperaemia	0	0	0	0	2 (1.6%)
Photophobia	0	1 (0.6%)	0	0	0
Punctate keratitis	0	2 (1.1%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Swelling of eyelid	0	1 (0.6%)	0	0	0
Trichiasis	0	0	0	1 (0.8%)	0
Vision blurred	0	2 (1.1%)	0	0	5 (4.1%)
Visual acuity reduced	0	3 (1.7%)	0	1 (0.8%)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	1 (0.6%)	0	0	0
Abdominal discomfort	0	1 (0.6%)	0	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	3 (1.7%)	0	0	0
Instillation site irritation	0	1 (0.6%)	0	0	0
Instillation site pain	0	2 (1.1%)	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	0	1 (0.8%)	0	0
Conjunctivitis	0	0	1 (0.8%)	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0	1 (0.8%)	0	0
Oropharyngeal discomfort	0	0	1 (0.8%)	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event

Studies: AR-13324-CS208 (Placebo, 0.02% STN1013900), AR-13324-CS305 and 101390001LT

Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. Percentages are based on N in each treatment group unless otherwise noted. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.1. Subjects experiencing more than one TEAE within a given SOC or PT are counted once within that SOC or PT. SOCs and PTs within SOCs are listed in alphabetical order.

Source: 添付資料 5.3.5.3-2 Table 4.1.2

(2) 長期投与試験

国内第Ⅲ相長期投与試験（101390002LT）における有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4.2-3 及び**表 2.7.4.2-4** に示した。

各グループにおける有害事象の発現割合は、グループ 1 で 100%（67/67 例）、グループ 2 で 93.5%（58/62 例）、グループ 3 で 96.9%（63/65 例）、グループ 4 で 90.9%（60/66 例）であっ

た。STN1013900 点眼液単剤を使用したグループ 1 及びグループ 2 とラタノプロストと併用したグループ 3 及びチモロールと併用したグループ 4 の有害事象の発現割合に、大きな差異は認めなかった。事象ごとの発現割合及び重症度についても、各グループで大きな違いはなかった。

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

表 2.7.4.2-3. 101390002LT: 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	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)	All Subjects (N=260)
Number of Subjects with Any TEAE	67 (100.0%)	58 (93.5%)	63 (96.9%)	60 (90.9%)	248 (95.4%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Anaemia	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Iron deficiency anaemia	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
CARDIAC DISORDERS	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)
Cardiac failure congestive	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Palpitations	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	3 (4.5%)	5 (1.9%)
Sudden hearing loss	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Tinnitus	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Vertigo	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Vertigo positional	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
EYE DISORDERS	64 (95.5%)	57 (91.9%)	59 (90.8%)	57 (86.4%)	237 (91.2%)
Abnormal sensation in eye	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
Amaurosis fugax	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Anterior chamber inflammation	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Asthenopia	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Blepharitis	5 (7.5%)	9 (14.5%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	17 (6.5%)
Blepharitis allergic	2 (3.0%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	6 (2.3%)
Cataract	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
Ciliary hyperaemia	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival cyst	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Conjunctival deposit	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Conjunctival follicles	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival haemorrhage	17 (25.4%)	12 (19.4%)	12 (18.5%)	11 (16.7%)	52 (20.0%)
Conjunctival hyperaemia	42 (62.7%)	37 (59.7%)	45 (69.2%)	39 (59.1%)	163 (62.7%)
Conjunctival oedema	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)
Conjunctivitis allergic	28 (41.8%)	20 (32.3%)	16 (24.6%)	11 (16.7%)	75 (28.8%)
Cornea verticillate	34 (50.7%)	26 (41.9%)	23 (35.4%)	27 (40.9%)	110 (42.3%)
Corneal degeneration	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Corneal disorder	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Corneal erosion	0	1 (1.6%)	0	2 (3.0%)	3 (1.2%)
Corneal oedema	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Corneal opacity	0	2 (3.2%)	2 (3.1%)	0	4 (1.5%)
Diabetic retinopathy	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	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)	All Subjects (N=260)
Dry eye	1 (1.5%)	3 (4.8%)	2 (3.1%)	2 (3.0%)	8 (3.1%)
Eczema eyelids	1 (1.5%)	1 (1.6%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)	7 (2.7%)
Erythema of eyelid	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Eye discharge	3 (4.5%)	0	0	0	3 (1.2%)
Eye irritation	7 (10.4%)	4 (6.5%)	7 (10.8%)	8 (12.1%)	26 (10.0%)
Eye pain	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0	4 (6.1%)	7 (2.7%)
Eye pruritus	5 (7.5%)	5 (8.1%)	2 (3.1%)	4 (6.1%)	16 (6.2%)
Eyelids pruritus	1 (1.5%)	3 (4.8%)	0	2 (3.0%)	6 (2.3%)
Foreign body sensation in eyes	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Keratitis	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Lacrimation increased	5 (7.5%)	5 (8.1%)	2 (3.1%)	3 (4.5%)	15 (5.8%)
Loss of visual contrast sensitivity	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	2 (3.0%)	5 (1.9%)
Meibomian gland dysfunction	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Meibomianitis	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Ocular discomfort	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Photophobia	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Presbyopia	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Punctate keratitis	5 (7.5%)	3 (4.8%)	3 (4.6%)	3 (4.5%)	14 (5.4%)
Retinal exudates	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Trichiasis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Ulcerative keratitis	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Uveitis	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Vision blurred	11 (16.4%)	3 (4.8%)	5 (7.7%)	6 (9.1%)	25 (9.6%)
Visual acuity reduced	10 (14.9%)	3 (4.8%)	5 (7.7%)	5 (7.6%)	23 (8.8%)
Visual field defect	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	4 (6.0%)	5 (8.1%)	3 (4.6%)	4 (6.1%)	16 (6.2%)
Abdominal discomfort	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Abdominal distension	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Abdominal pain	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Abdominal pain upper	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Constipation	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Dental caries	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)
Enterocele	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Faeces soft	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Gastritis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Irritable bowel syndrome	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Nausea	1 (1.5%)	2 (3.2%)	0	0	3 (1.2%)
Noninfective gingivitis	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Periodontal disease	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Stomatitis	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	3 (4.5%)	5 (8.1%)	4 (6.2%)	4 (6.1%)	16 (6.2%)
Injection site pain	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Instillation site discomfort	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Instillation site pain	2 (3.0%)	2 (3.2%)	0	2 (3.0%)	6 (2.3%)
Pyrexia	1 (1.5%)	2 (3.2%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)	8 (3.1%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0	0	3 (1.2%)
Seasonal allergy	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0	0	3 (1.2%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	21 (31.3%)	11 (17.7%)	8 (12.3%)	13 (19.7%)	53 (20.4%)
Adenoviral conjunctivitis	0	2 (3.2%)	0	0	2 (0.8%)
COVID-19	3 (4.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	7 (2.7%)
Chronic sinusitis	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Conjunctivitis	4 (6.0%)	3 (4.8%)	0	2 (3.0%)	9 (3.5%)

Confidential

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	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)	All Subjects (N=260)
Conjunctivitis bacterial	5 (7.5%)	0	0	0	5 (1.9%)
Coronavirus infection	3 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	5 (1.9%)
Cystitis	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Gastroenteritis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Gingivitis	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Helicobacter gastritis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Herpes zoster	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Hordeolum	0	2 (3.2%)	0	3 (4.5%)	5 (1.9%)
Infected dermal cyst	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Influenza	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
Nasopharyngitis	4 (6.0%)	2 (3.2%)	4 (6.2%)	2 (3.0%)	12 (4.6%)
Otitis externa	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Pneumonia aspiration	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Purulence	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Sinusitis	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Tinea pedis	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Urinary tract infection	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	12 (17.9%)	3 (4.8%)	6 (9.2%)	8 (12.1%)	29 (11.2%)
Arthropod bite	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Contusion	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Foot fracture	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Hand fracture	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Immunisation reaction	7 (10.4%)	2 (3.2%)	4 (6.2%)	7 (10.6%)	20 (7.7%)
Muscle strain	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Radius fracture	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Rib fracture	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Spinal compression fracture	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Subdural haematoma	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Traumatic subarachnoid haemorrhage	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
INVESTIGATIONS	2 (3.0%)	2 (3.2%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	7 (2.7%)
Blood pressure increased	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Blood uric acid increased	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Intraocular pressure increased	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
White blood cell count increased	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.2%)
Diabetes mellitus	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Hyperuricaemia	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	6 (9.0%)	5 (8.1%)	3 (4.6%)	3 (4.5%)	17 (6.5%)
Arthralgia	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
Back pain	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)
Intervertebral disc protrusion	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Neck pain	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Osteoarthritis	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Osteoporosis	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Pain in extremity	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Periarthritis	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Spinal osteoarthritis	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Tenosynovitis	0	2 (3.2%)	0	0	2 (0.8%)

Confidential

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	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)	All Subjects (N=260)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	3 (1.2%)
Lipoma	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Lymphoma	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Skin papilloma	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	3 (4.8%)	0	4 (6.1%)	7 (2.7%)
Burning sensation	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Dizziness	0	0	0	2 (3.0%)	2 (0.8%)
Headache	0	2 (3.2%)	0	1 (1.5%)	3 (1.2%)
Tension headache	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Proteinuria	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	4 (6.0%)	0	1 (1.5%)	3 (4.5%)	8 (3.1%)
Cough	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Cough variant asthma	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Dyspnoea	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Oropharyngeal pain	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Rhinitis allergic	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.2%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	3 (4.5%)	1 (1.6%)	4 (6.2%)	4 (6.1%)	12 (4.6%)
Alopecia areata	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Dermal cyst	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Dermatitis	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Dermatitis contact	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Dry skin	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Eczema	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Madarosis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Pruritus	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Seborrhoeic dermatitis	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Skin fissures	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Urticaria	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
VASCULAR DISORDERS	0	2 (3.2%)	0	0	2 (0.8%)
Hyperaemia	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Lymphangiectasia	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)

An event reported on the AE eCRF was considered as a TEAE except for "Cornea Verticillata" if the date of onset of the event was on or after the treatment start date up to and including 30 days after the treatment end date.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. Percentages are based on N in each treatment group unless otherwise noted. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.1. Subjects experiencing more than one TEAE within a given SOC or PT are counted once within that SOC or PT. SOCs and PTs within SOCs are listed in alphabetical order.
Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.1

Confidential

表 2.7.4.2-4. 101390002LT: 副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	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)	All Subjects (N=260)
Number of Subjects with Any TEAE	61 (91.0%)	52 (83.9%)	54 (83.1%)	53 (80.3%)	220 (84.6%)
EYE DISORDERS	61 (91.0%)	52 (83.9%)	54 (83.1%)	52 (78.8%)	219 (84.2%)
Abnormal sensation in eye	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
Anterior chamber inflammation	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Blepharitis	5 (7.5%)	5 (8.1%)	1 (1.5%)	0	11 (4.2%)
Blepharitis allergic	2 (3.0%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	6 (2.3%)
Ciliary hyperaemia	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival follicles	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival haemorrhage	8 (11.9%)	4 (6.5%)	5 (7.7%)	6 (9.1%)	23 (8.8%)
Conjunctival hyperaemia	42 (62.7%)	36 (58.1%)	44 (67.7%)	38 (57.6%)	160 (61.5%)
Conjunctival oedema	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Conjunctivitis allergic	27 (40.3%)	16 (25.8%)	13 (20.0%)	9 (13.6%)	65 (25.0%)
Cornea verticillate	34 (50.7%)	26 (41.9%)	23 (35.4%)	27 (40.9%)	110 (42.3%)
Corneal disorder	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Corneal erosion	0	1 (1.6%)	0	2 (3.0%)	3 (1.2%)
Corneal oedema	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Corneal opacity	0	2 (3.2%)	1 (1.5%)	0	3 (1.2%)
Dry eye	0	2 (3.2%)	1 (1.5%)	0	3 (1.2%)
Eczema eyelids	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
Erythema of eyelid	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Eye discharge	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
Eye irritation	7 (10.4%)	3 (4.8%)	7 (10.8%)	8 (12.1%)	25 (9.6%)
Eye pain	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0	4 (6.1%)	7 (2.7%)
Eye pruritus	4 (6.0%)	5 (8.1%)	2 (3.1%)	4 (6.1%)	15 (5.8%)
Eyelids pruritus	1 (1.5%)	3 (4.8%)	0	2 (3.0%)	6 (2.3%)
Foreign body sensation in eyes	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Keratitis	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Lacrimation increased	3 (4.5%)	4 (6.5%)	2 (3.1%)	3 (4.5%)	12 (4.6%)
Loss of visual contrast sensitivity	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	2 (3.0%)	5 (1.9%)
Presbyopia	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Punctate keratitis	2 (3.0%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	8 (3.1%)
Retinal exudates	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Uveitis	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Vision blurred	10 (14.9%)	3 (4.8%)	4 (6.2%)	6 (9.1%)	23 (8.8%)
Visual acuity reduced	9 (13.4%)	2 (3.2%)	3 (4.6%)	5 (7.6%)	19 (7.3%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Nausea	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (3.0%)	2 (3.2%)	0	3 (4.5%)	7 (2.7%)
Instillation site discomfort	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Instillation site pain	2 (3.0%)	2 (3.2%)	0	2 (3.0%)	6 (2.3%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (4.5%)	2 (3.2%)	0	2 (3.0%)	7 (2.7%)
Conjunctivitis	3 (4.5%)	2 (3.2%)	0	2 (3.0%)	7 (2.7%)
INVESTIGATIONS	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Intraocular pressure increased	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	0	3 (1.2%)
Alopecia areata	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Dermatitis contact	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Madarosis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Pruritus	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)

Confidential

An event reported on the AE eCRF was considered as a TEAE except for "Cornea Verticillata" if the date of onset of the event was on or after the treatment start date up to and including 30 days after the treatment end date.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. Percentages are based on N in each treatment group unless otherwise noted. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.1. Subjects experiencing more than one TEAE within a given SOC or PT are counted once within that SOC or PT. SOCs and PTs within SOCs are listed in alphabetical order.
Treatment-related includes "Possibly Related" and "Related" TEAEs.
Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.5.1

2.7.4.2.1.1　　比較的よく見られる有害事象

(1)　短期投与試験（併合解析 1）

短期投与試験（併合解析 1）にて、比較的よく見られる有害事象（発現割合 5%以上）は、STN1013900 群では「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」49.4%（87/176 例）、「眼刺激 (Eye irritation)」6.8%（12/176 例）、「結膜出血 (Conjunctival haemorrhage)」5.1%（9/176 例）であったが、中等度であった「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」の 2 例を除き、すべて軽度であった。

また、比較的よく見られる副作用（発現割合 5%以上）は、STN1013900 群では「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」48.3%（85/176 例）、「眼刺激 (Eye irritation)」6.8%（12/176 例）であった。

(2)　長期投与試験

長期投与試験にて、比較的よく見られる有害事象（発現割合 5%以上）は、「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」62.7%（163/260 例）、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」42.3%（110/260 例）、「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic) 」28.8%（75/260 例）、「結膜出血 (Conjunctival haemorrhage)」20.0%（52/260 例）、「眼刺激 (Eye irritation)」10.0%（26/260 例）、「霧視 (Vision blurred)」9.6%（25/260 例）、「視力低下 (Visual acuity reduced)」8.8%（23/260 例）、「免疫反応(Immunisation reaction)」7.7%（20/260 例）、「眼瞼炎 (Blepharitis)」6.5%（17/260 例）、「眼そう痒症 (Eye pruritus)」6.2%（16/260 例）、「流涙増加 (Lacrimation increased)」5.8%（15/260 例）、「点状角膜炎 (Punctate keratitis)」5.4%（14/260 例）であった。

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

中等度と判断された有害事象は、17.3%（45/260 例）に認められた。中等度と判断された副作用は、12.3%（32/260 例）に認められ、「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」5.4%

Confidential

（14/260 例）、「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」3.5%（9/260 例）、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」1.5%（4/260 例）、「霧視 (Vision blurred)」1.5%（4/260 例）、「結膜炎 (Conjunctivitis)」1.2%（3/260 例）、「流涙増加 (Lacrimation increased)」0.8%（2/260 例）、「視力低下 (Visual acuity reduced)」0.8%（2/260 例）、「眼瞼炎 (Blepharitis)」0.4%（1/260 例）、「アレルギー性眼瞼炎 (Blepharitis allergic)」0.4%（1/260 例）、「眼瞼そう痒症 (Eyelids pruritus)」0.4%（1/260 例）であり、いずれも回復又は軽快した。

また、比較的よく見られる副作用（発現割合 5%以上）は、「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」61.5%（160/260 例）、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」42.3%（110/260 例）、「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」25.0%（65/260 例）、「眼刺激 (Eye irritation)」9.6%（25/260 例）、「結膜出血 (Conjunctival haemorrhage)」8.8%（23/260 例）、「霧視 (Vision blurred)」8.8%（23/260 例）、「視力低下 (Visual acuity reduced)」7.3%（19/260 例）、「眼そう痒症 (Eye pruritus)」5.8%（15/260 例）であった。

(3) 短期投与試験（併合解析 1）と長期投与試験の比較

短期投与試験（併合解析 1）の STN1013900 群と比較し、長期投与試験で発現割合が 20%以上高い有害事象は、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」、「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」であった。

(4) 比較的よく見られる有害事象の分析

短期投与試験（併合解析 1）及び長期投与試験で最も発現割合が高かった「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」について、詳細を記載した。

また、長期投与試験で特に発現割合の上昇が認められた「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」及び「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」については、2.7.4.2.1.5 に詳細を記載した。

なお、長期投与試験における有害事象の初発発現の時期別集計を表 2.7.4.7-1 に示した。

1) 結膜充血

i) 短期投与試験（併合解析 1）

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

Confidential

hyperaemia)」により中止に至った症例はプラセボ群では 0 例、STN1013900 群では 1 例であった。

ii) 長期投与試験

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

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

2.7.4.2.1.2 死亡

安全性を評価した 6 試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、AR-13324-CS208、AR-13324-CS305、101390001LT 及び 101390002LT）における、死亡例一覧を表 2.7.4.7-2 に示した。

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) において「誤嚥性肺炎 (Pneumonia aspiration)」による死亡が 1 例認められたが、治験使用薬との因果関係は否定された。その他の試験では、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

安全性を評価した 6 試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、AR-13324-CS208、AR-13324-CS305、101390001LT 及び 101390002LT）における、治験使用薬投与後に発生した死亡以外の重篤な有害事象の発現症例一覧を表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に示した。

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

Confidential

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」とした。安全性を評価した 6 試験（AR-13324-CS103、AR-13324-CS104、AR-13324-CS208、AR-13324-CS305、101390001LT 及び 101390002LT）において、国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) では、中止に至った有害事象は 2.8%（6/215 例）に認められ、「結膜充血」が 1.9%（4/215 例）、「点状表層角膜炎」が 0.5%（1/215 例）、「浮動性めまい」が 0.5%（1/215 例）であった。「浮動性めまい」については、治験使用薬との因果関係はなしと判断された。国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) では、中止に至った有害事象は 2.0%（5/245 例）に認められ、STN1013900 群（2/122 例）で「眼瞼炎」、「結膜浮腫」、「眼瞼浮腫」、「結膜充血」が各 0.8%（1/122 例）、リパスジル群（3/123 例）で「結膜炎」、「結膜充血」、「肺炎」が各 0.8%（1/123 例）であり、「肺炎」については、治験使用薬との因果関係はなしと判断された。なお、治験使用薬と因果関係ありと判断されたすべての事象は、治験期間中に発現後約 2 週間以内に回復した。国内第III相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、中止に至った有害事象は 0.8%（2/246 例）に認められ、すべて STN1013900 群であり、「眼瞼炎」及び「COVID-19」が各 0.4%（1/246 例）であった。「COVID-19」については、治験使用薬との因果関係はなしと判断された。国内第III相長期投与試験 (101390002LT) では、中止に至った有害事象は 34.2%（89/260 例）に認められ、PT 別の割合が高かったものは、「アレルギー性結膜炎」が 16.2%（42/260 例）、「渦巻き角膜」が 8.1%（21/260 例）、「結膜充血」が 4.2%（11/260 例）であった。なお、中止に至った「アレルギー及び炎症関連の眼障害」は 18.8%（49/260 例）であり、国内第III相長期投与試験 (101390002LT) の主要な中止原因であった。国内第III相長期投与試験 (101390002LT) の中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-5 に示す。

その他の試験（AR-13324-CS103 及び AR-13324-CS104）では、中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-5. 中止に至った有害事象（国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT)）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	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)	All Subjects (N=260)
Number of Subjects with Any TEAE	26 (38.8%)	22 (35.5%)	22 (33.8%)	19 (28.8%)	89 (34.2%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Sudden hearing loss	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
EYE DISORDERS	25 (37.3%)	20 (32.3%)	22 (33.8%)	18 (27.3%)	85 (32.7%)
Anterior chamber inflammation	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Blepharitis	2 (3.0%)	2 (3.2%)	0	0	4 (1.5%)
Blepharitis allergic	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
Ciliary hyperaemia	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival haemorrhage	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Conjunctival hyperaemia	0	4 (6.5%)	2 (3.1%)	5 (7.6%)	11 (4.2%)
Conjunctival oedema	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Conjunctivitis allergic	14 (20.9%)	10 (16.1%)	13 (20.0%)	5 (7.6%)	42 (16.2%)
Cornea verticillate	8 (11.9%)	3 (4.8%)	5 (7.7%)	5 (7.6%)	21 (8.1%)
Corneal disorder	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Corneal oedema	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Corneal opacity	0	2 (3.2%)	0	0	2 (0.8%)
Eye pruritus	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Eyelids pruritus	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Uveitis	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)

Confidential

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	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)	All Subjects (N=260)
Vision blurred	3 (4.5%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	7 (2.7%)
Visual acuity reduced	3 (4.5%)	0	0	0	3 (1.2%)
Visual field defect	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)
Conjunctivitis	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Pneumonia aspiration	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
INVESTIGATIONS	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Intraocular pressure increased	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Dermatitis contact	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
VASCULAR DISORDERS	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Lymphangiectasia	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
An event reported on the AE eCRF was considered as a TEAE except for "Cornea Verticillata" if the date of onset of the event was on or after the treatment start date up to and including 30 days after the treatment end date.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. Percentages are based on N in each treatment group unless otherwise noted. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.1. Subjects experiencing more than one TEAE within a given SOC or PT are counted once within that SOC or PT. SOCs and PTs within SOCs are listed in alphabetical order.
Source : 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.8

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

短期投与試験（併合解析 1）の STN1013900 群及び長期投与試験の各群とも発現割合が最も高かった有害事象 (SOC) は、眼障害であった。眼障害について、短期投与試験（併合解析 1）と比較し、長期投与試験で特に発現割合の上昇が認められた「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」及び「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」に注目し、長期投与試験の結果について示した。

なお、長期投与試験において、渦巻き角膜の所見が認められた被験者は、規定の検査・観察に加えて、追加観察 (Sub Study) を実施した。渦巻き角膜と診断された来院 (OBS Visit 1, Day 1) では、被験者は VFQ-25 質問票による評価、BCVA 測定、コントラスト感度検査、渦巻き角膜のグレード分類及び位置の評価を受けた。渦巻き角膜が認められた被験者はすべて、渦巻き角膜が「消失」又は「安定」するまで、追加観察のため月 1 回来院 (OBS Visit 2, 3, 4) し、3 ヵ月目 (OBS Visit 4) 来院以降は、2 ヵ月ごとに来院し、BCVA 測定及び渦巻き角膜のグレード分類[4]の評価を受けた（ここで、「消失」を渦巻き角膜のグレード分類がグレード 0 の状態と定義し、「安定」を渦巻き角膜のグレードの悪化が認められない状態と定義した）。両眼で渦巻き角膜の「消失」又は「安定」が確認された時点で、被験者は VFQ-25 質問票による評価、BCVA 測定及びコントラスト感度検査を受け、追加観察 (Sub Study) を終了した。

(1) 渦巻き角膜

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) における「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の発現割合は、有害事象及び副作用のいずれも 42.3%（110/260 例）であった。有害事象における「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の重症度は、ほとんどが軽度であり（軽度：106 例、中等度：4

Confidential

例）、高度と判断されたものはなかった。「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」が原因で中止に至った症例の割合は、8.1%（21/260 例）であったが、転居による追跡不能例 1 例（軽度、未回復）を除き、全例、軽快又は回復した。

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

i) 追加観察 (Sub Study) における安全性評価

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

日本人にて推奨される 7-subscale composite[5]について、Visit 3（ベースライン）、OBS Visit 1、OBS Visit Final における VFQ-25 質問票の平均値及び Visit 3 からの平均変化量を表 2.7.4.7-5 に、OBS Visit 1、OBS Visit Final における平均値及び OBS Visit 1 からの平均変化量を表 2.7.4.7-6 に示した。

Visit 3（ベースライン）時点での被験者 110 例の VFQ-25 スコアの平均値 (7-subscale composite) は 86.00（中央値＝87.90）であった。「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の発現時の来院 (OBS Visit 1) 時点で、被験者 110 例の Visit 3（ベースライン）からの変化量の平均値は、-1.19（中央値＝-1.20）であった。

また、OBS Visit 1 時点での被験者 110 例の VFQ-25 スコアの平均値 (7-subscale composite) は 84.81（中央値＝87.75）であった。「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の消失／安定後の最終来院 (OBS Final Visit) 時点で、被験者 110 例の OBS Visit 1 からの変化量の平均値は、0.52（中央値＝0.65）であった。

なお、白内障手術前後の VFQ-25 スコアの変化量を検討した参考文献において、対照群（無手術群）の VFQ-25 スコアの変化量は、5.00 程度[5]であった。本試験における VFQ-25 スコアの変化量は、Visit 3（ベースライン）から OBS Final Visit への平均変化量のいずれにおいても 7-subscale composite スコアを含む全ての項目で参考文献の対照群（無手術群）と同程度又はそれ以下であることから、これらの変化は臨床的に意義がないと考えられた。

・ 最高矯正視力検査

各 Visit 時の最高矯正視力の平均値及び Visit 3（ベースライン）、OBS Visit 1 からの平均変化量をそれぞれ表 2.7.4.7-7、表 2.7.4.7-8 に示した。

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

Visit 3（ベースライン）時点での 215 眼の最高矯正視力の平均値は 1.14（中央値＝1.20）であった。「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の発現時の来院 (OBS Visit 1) 時点で 215 眼の Visit 3

からの変化量の平均値は-0.09（中央値＝0.00）、LogMAR 視力で 0.04（中央値=0.00）であり、臨床的に意義のある程度の変化は認められなかった。

また、OBS Visit 1 時点での 215 眼の最高矯正視力の平均値は 1.05（中央値＝1.00）であった。「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の消失／安定後の最終来院 (OBS Final Visit) 時点で 215 眼の OBS Visit 1 からの変化量の平均値は 0.04（中央値＝0.00）、LogMAR 視力で-0.02（中央値=0.00）であり、臨床的に意義のある程度の変化は認められなかった。

なお、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」を発現した最終来院 (OBS Final Visit) 時点の 215 眼について、Visit 3 から LogMAR 視力で 3 ライン以上変化した割合は 0%（0/215 眼）であり、全症例で「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の発現及び消失／安定に伴う最高矯正視力の臨床的に意義のある程度の変化は認められなかった。（表 2.7.4.7-9）

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

・ コントラスト感度検査

コントラスト感度検査の各 Visit 時の平均値及びベースライン (Visit 3)、OBS Visit 1 からの平均変化量を表 2.7.4.7-10 及び表 2.7.4.7-11 に示した。

0.3 log 以上の変化を臨床的に意義のあるコントラスト感度の悪化と定義した[6]。

Visit 3（ベースライン）時点での 215 眼について、コントラスト感度検査の平均値は、3 cycles/degree において 1.664（中央値＝1.630）、6 cycles/degree において 1.769（中央値＝1.840）、12 cycles/degree において 1.419（中央値＝1.400）、18 cycles/degree において 0.915（中央値＝0.960）であった。「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の発現時の来院 (OBS Visit 1) 時点で 213 眼の Visit 3 からの変化量の平均値は、3 cycles/degree において-0.048（中央値＝0.000）、6 cycles/degree において-0.030（中央値＝0.000）、12 cycles/degree において-0.061（中央値＝0.000）、18 cycles/degree において-0.011（中央値＝0.000）であり、臨床的に意義のある程度の変化はなかった。

OBS Visit 1 時点の 213 眼について、コントラスト感度検査の平均値は、3 cycles/degree において 1.617（中央値＝1.630）、6 cycles/degree において 1.742（中央値＝1.840）、12 cycles/degree において 1.361（中央値＝1.400）、18 cycles/degree において 0.906（中央値＝0.960）であった。「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の消失／安定後の最終来院時点の 213 眼について、OBS Visit 1 からの変化量の平均値は、3 cycles/degree において 0.056（中央値＝0.000）、6 cycles/degree において 0.082（中央値＝0.000）、12 cycles/degree において 0.086（中央値＝0.000）、18 cycles/degree において 0.068（中央値＝0.000）であり、臨床的に意義のある程度の変化はなかっ

た。したがって、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の消失/安定化は、コントラスト感度の臨床的に意義のある変化には関連していなかった。

「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」を発現した消失／安定後の最終来院時点の 215 眼について、Visit 3 から 0.3 log 以上悪化した割合は、3 cycles/degree において 10.7%（23/215 眼）、6 cycles/degree において 6.5%（14/215 眼）、12 cycles/degree において 15.8%（34/215 眼）、18 cycles/degree において 12.1%（26/215 眼）であり、ほとんどの症例で「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の発現及び消失／安定に伴うコントラスト感度の悪化は認められなかった（表 2.7.4.7-12）。

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

・ 細隙灯顕微鏡検査に基づく角膜沈着物（渦巻き角膜）のグレード分類

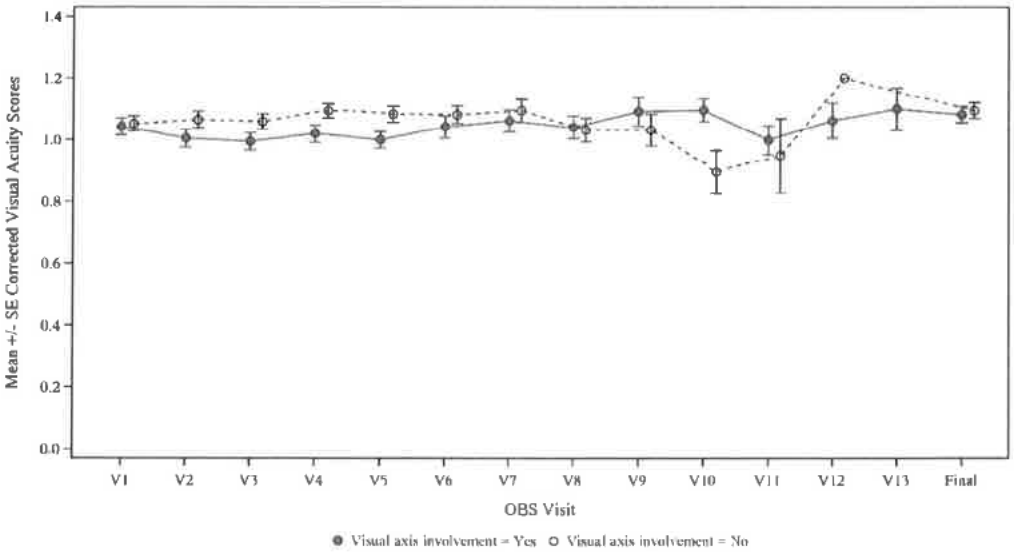
「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」のグレード分類の平均及び OBS Visit 1 からの平均変化量を表 2.7.4.7-13 に示した。また、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の視軸への関与を表 2.7.4.7-14 に示した。加えて、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の視軸への関与の有無及び視力推移について、図 2.7.4.2-1 に示した。

OBS Visit 1 時点の 215 眼について、平均グレードは 1.6（中央値＝2.0）であった。「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の消失／安定後の最終来院時点の 215 眼について、OBS Visit 1 からの変化量の平均値は-1.3（中央値＝-1.0）であり、改善が認められた。

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

「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の視軸への関与の有無及び視力推移について、視軸への関与があった群と関与がなかった群の視力推移に差は認められなかった。したがって、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の視軸への関与は、視力に影響を与える程度のものではないことが確認された。

Confidential



Abbreviations: OBS = Observational Study.
Source : 添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.3.4.3.6

図 2.7.4.2-1. 「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の視軸への関与の有無及び視力推移

・ 渦巻き角膜の位置（深さと幅）の評価

「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の深さを表 2.7.4.7-15 に、幅を表 2.7.4.7-16 に示した。

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

(2) アレルギー性結膜炎

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

「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」の初発発現の時期別集計では、投与開始から 31～90 日の発現割合が最も高かった。181 日以降、発現割合は減少し、投与期間の延長に伴って「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」の発現割合が高くなる傾向はなかった。

i) **アレルギー及び炎症関連の眼障害**

「アレルギー及び炎症関連の眼障害」に注目し、発現割合・副作用、中止に至った症例数を要約した（表 2.7.4.7-17、表 2.7.4.7-19、表 2.7.4.7-18）。なお、接触皮膚炎、眼瞼炎、アレルギー性眼瞼炎、結膜濾胞、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜びらん、眼瞼湿疹、上強膜炎、眼瞼紅斑、眼のアレルギー、眼瞼浮腫、巨大乳頭結膜炎、虹彩毛様体炎、角膜炎、点状角膜炎、発疹、皮膚潰瘍、眼瞼そう痒症、眼そう痒症、角膜障害、瞼裂斑炎を「アレルギー及び炎症関連の眼障害」とした。

「アレルギー及び炎症関連の眼障害」の発現割合は、有害事象で 48.1%（125/260 例）であり、副作用で 40.0%（104/260 例）であり、主な有害事象はアレルギー性結膜炎 28.8%（75/260 例）、眼瞼炎 6.5%（17/260 例）、眼そう痒症 6.2%（16/260 例）、点状角膜炎 5.4%（14/260 例）であった。

「アレルギー及び炎症関連の眼障害」が原因で中止に至った割合は 18.8%（49/260 例）であり、主要な中止の原因であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡又はその他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象に関する個別の文章による説明（叙述）は、第 5 部の治験総括報告書中に記載した。

- 外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103)：添付資料 5.3.3.1-1 45 ページ（該当症例なし）
- 外国第 I 相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104)：添付資料 5.3.5.1-1 47～48 ページ（該当症例なし）
- 国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)：添付資料 5.3.5.1-2 86 ページ
- 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 73～76 ページ
- 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 81～82 ページ
- 国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT)：添付資料 5.3.5.2-1 206～240 ページ

2.7.4.3 臨床検査値の評価

外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103)における、評価時点ごとの臨床検査値の推移を添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.3.8.1（血液生化学検査）、Table 14.3.8.2（血液学的検査）、Table 14.3.8.3（尿検査）に示した。外国第 I 相単回及び反復投与試験(AR-13324-CS104) における、評価時点ごとの臨床検査値の推移を添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.2.1（血液生化学検査）、Table

14.3.2.2（血液学的検査）、Table 14.3.2.3（尿検査）に示した。いずれの試験のいずれのグループ、検査値においても、臨床的に意義があると判断された変化は認められず、異常な検査結果による有害事象は報告されなかった。

国内第II相用量設定試験 (AR-13324-CS208) における、評価時点ごとの臨床検査値の推移をそれぞれ添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.3.6.1（血液生化学検査）、Table 14.3.6.2（血液学的検査）、Table 14.3.6.3（尿検査）に示した。

いずれの群においても平均血液生化学値に臨床的に意義のある変化は認められず、血液生化学的変化の結果としての有害事象は報告されなかった。また、いずれの治験薬投与群でも平均血液学値に臨床的に意義のある変化は認められず、血液学的変化の結果としての有害事象は報告されなかった。

なお、投与後4週に個々の被験者で異常な尿検査結果が認められたが、尿の異常に起因する有害事象が報告された被験者は1例のみで、軽度、非重篤、治験使用薬とはおそらく関連なしと判断され、治験期間中に回復した。

国内第III相長期投与試験 (101390002LT) において、評価時点ごとの臨床検査値の推移を添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.3.2.6.1（血液学的検査、血液生化学検査）及び Table 14.3.2.6.2（尿検査）に示した。いずれのグループ、検査値においても、大きな変動は認められなかった。なお、臨床検査値の変動のうち、有害事象と判断された変動は、「血中尿酸増加」1 例、「白血球数増加」1 例、「高尿酸血症」1 例であった。程度はいずれも軽度であった。また、いずれも治験使用薬との因果関係はなしと判断された。

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

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 血圧・脈拍数

外国第I相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) において、いずれの群においても、平均バイタルサイン値において、ベースライン又は投与前から臨床的に意義のある変化はなかった。本試験の全被験者において、血圧及び心拍数の個々のバイタルサイン評価において臨床的に意義のある変化は認められなかった。外国第I相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104) において、ベースラインからの変化は、いずれの投与群においても、収縮期血圧と拡張期血圧の平均値が 13 mmHg 未満、心拍数の平均値が 11 bpm 未満であった。第2期投与前からの変化は、どの投与群においても、収縮期血圧と拡張期血圧の平均値が 8 mmHg 以下、心拍数の平均値が 8 bpm 未満であった。0.02% STN1013900 群の被験者で、軽度の血圧上昇が有害事象として1件報告され

たが、発現 14 日目に回復した。また、バイタルサインに関連するその他の有害事象は報告されなかった。

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) において、いずれの治験使用薬投与群でも、平均収縮期血圧、拡張期血圧、又は心拍数にベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められなかった。バイタルサインの変化の結果として、いずれの被験者においても有害事象は報告されなかった。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) において、いずれの被験者においても、収縮期血圧、拡張期血圧、又は心拍数においてベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められなかった。本試験ではバイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった。国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) において、STN1013900 群及びプラセボ群ともに、各 Visit 時のバイタルサインの平均値及びベースラインからの平均変化量はほぼ同様であり、ベースラインからの変動はほとんど認められなかった。国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) において、いずれのグループにおいても、各 Visit 時のバイタルサインのベースラインからの変動はほとんど認められなかった。また、関連する有害事象として、「血圧上昇」が 1 例認められたが、重症度は軽度で、治験使用薬との因果関係はないと判断された。その他、臨床的に問題となるバイタルサインの変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) において、平均 ECG パラメータは、測定が完了した全来院のすべての時点で正常範囲内であった。いずれの群においても、すべてのパラメータでベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められなかった。外国第 I 相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104) において、治験期間中、投与後の心電図所見が認められた被験者は 8 例で、そのうち 7 例は臨床的な意義はないと判断され、1 例は治験責任医師により臨床的な意義ありと判断された。心電図記録における臨床的な意義はなしと判断された所見は、0.02% STN1013900 群の被験者 1 例、0.04% STN1013900 群の被験者 3 例、及びプラセボ群の被験者 3 例で報告された。プラセボ群の被験者では、第 1 期 1 日目の 09:00 時点で臨床的に意義のある心電図記録が 1 件報告され、投与後のそれ以降の来院では臨床的に意義のある記録の報告はなかった。2 例の被験者では、心電図の変化が有害事象として報告され、重症度は軽度で治験使用薬との関連はおそらくなしと判断された。両方の有害事象は後遺症なく回復した。

その他安全性を評価した試験（AR-13324-CS208、AR-13324-CS305、101390001LT 及び 101390002LT）においては、安全性の評価項目に設定しなかった。

2.7.4.4.3 眼科検査結果の評価

2.7.4.4.3.1 細隙灯顕微鏡検査

外国第Ⅰ相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) において、いずれの群においても治療後の紅斑や浮腫に関する眼瞼の異常、結膜や角膜浮腫、前房セル及びフレアは報告されなかった。両群で報告された結膜充血は軽度 (+1) から中等度 (+2) の症例のみで、そのうち 2 例（各群 1 例）を除くすべてが臨床的に意義ありとみなされ、治験責任医師によって有害事象として報告された。0.04% STN1013900 群（最大 12 例）では、0.02% STN1013900 群（最大 9 例）よりも治験期間の早い段階（1 日目）で臨床的に意義がある結膜充血を発現した被験者が多かった。8 日目において、結膜充血の発現割合は、早い時点と比較して遅い時点の方が低く、0.02% STN1013900 群では、投与後 8 時間及び 24 時間の発現割合はそれぞれ 33.3% (4/12) 及び 0.0 % (0/12) であり、0.04% STN1013900 群での発現割合はそれぞれ 75.0 % (9/12) 及び 8.3 % (1/12) であった。0.02% STN1013900 群の 1 例で、投与後 1 日目に軽度 (+1) だが臨床的に意義のある角膜染色が報告された。外国第Ⅰ相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104) において、結膜充血以外には、細隙灯顕微鏡所見の発現割合は低く、STN1013900 群とプラセボ群で同程度であった。すべての投与群の被験者においても、眼瞼紅斑や眼瞼、結膜又は角膜の浮腫は認められなかった。どの投与群においても、前房セル又はフレアは報告されなかった。どの投与群の被験者においても、水晶体の状態に変化は認められなかった。

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) において、試験眼における投与後の臨床的に意義のある所見には、0.01% STN1013900 群、0.04% STN1013900 群及びプラセボ群において、眼瞼紅斑、結膜浮腫、前房セル及びフレアの個別報告が含まれていた。結膜充血の症例もいくつか報告されたが、その大部分は 0.04% STN1013900 群で認められた。同様の結果が対側眼でも認められ、0.01% STN1013900 群及び 0.04% STN1013900 群では眼瞼紅斑、結膜浮腫、角膜染色、前房セル及びフレアが数例に認められ、結膜充血も数例に認められた（0.04% STN1013900 群で最も頻繁に報告）。STN1013900 群では、プラセボ群と比較して、結膜充血のベースラインからの臨床的に意義のある増加が有意に高い発現割合で認められた。この結果は、0.01% STN1013900 群（11/55、20.0%）及び 0.02% STN1013900 群（12/54、22.2%）と比較して、0.04% STN1013900 群（23/51、45.1%）で特に顕著だった。0.01%、0.02%、0.04% STN1013900 点眼液の各群とプラセボ群の間では、結膜充血の臨床的に意義のある（治験責任医師の判断による）所見、及び重症度（グレード）が悪化した被験者の割合に、統計的に有意な差が認められた （p 値 0.03～<0.0001）。その他の細隙灯顕微鏡検査所見において、臨床的な問題は認められなかった。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) において、結膜充血は、ベースラインには認められなかった投与後来院時の最も顕著な臨床的に意義のある所見であり、投与後のすべての時点において、リパスジル群 (0.8～13.3%) と比較して、STN1013900 群 (7.6～16.1%) でわずかに高い割合で認められた。しかし、結膜充血に関連した有害事象の発現割合は、STN1013900 群が数値的に低かった。試験眼におけるその他の投与後の臨床的に意義のある所見には、結膜浮腫、角膜染色、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫が両群で個別に報告された。同様の結果が対側眼でも認められた。STN1013900 投与群では、リパスジル投与群と比較して、結膜充血（0～3 の

グレーディングスケールに基づき、0 はなし、3 は重度）のベースラインからの増加が数値的に高い割合で認められ、投与後 2 週と投与後 4 週の 11 時を除くすべての投与後来院で、STN1013900 群で統計的に有意に高い平均値（グレーディング値）が認められた。両群間では、投与後のほとんどの時点で、臨床的に意義のある（治験責任医師が判断した）結膜充血の被験者の割合に統計的に有意な差が認められ、グレーディングの重症度も増加した（p 値 0.01～< 0.0001）。その他の細隙灯顕微鏡検査所見において、臨床的な問題は認められなかった。国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) において、結膜充血スコアのベースラインからの平均変化量について、STN1013900 群の方がプラセボ群よりスコアが上昇した。また、試験眼あるいは僚眼の結膜充血スコアがベースラインから 1 段階以上重症度が上昇した被験者は、STN1013900 群で 45.9%（56/122 例）、プラセボ群で 5.6%（7/124 例）と STN1013900 群で多かった。その他の細隙灯顕微鏡検査所見スコアについて、1 段階以上重症度が上昇した被験者は、STN1013900 群とプラセボ群共にほとんど認められなかった。国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) において、結膜充血スコアのベースラインからの平均変化量について、試験眼あるいは対側眼の結膜充血スコアがベースラインから 1 段階以上重症度が上昇した被験者は、71.5%（186/260 例）であった。その他の細隙灯顕微鏡検査所見スコアについて、1 段階以上重症度が上昇した被験者は、ほとんど認められなかった。結膜充血スコア変動に関連した有害事象「結膜充血」及び「アレルギー性結膜炎」は、62.7%（163/260 例）及び 28.8%（75/260 例）に認められたが、重症度はほとんどが軽度であった。

2.7.4.4.3.2　　視野検査

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

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

2.7.4.4.3.3　　眼底検査（散瞳下）

外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) において、散瞳下眼底検査に臨床的に意義のある眼科所見はなかった。また、垂直 C/D 比の平均値にベースラインからの変化は認められなかった。外国第 I 相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104) において、プラセボ群では、第 1 期及び第 2 期の来院時の眼底検査結果に 2 件の異常所見が認められた。第 2 期 1 日目及び 7 日目に網膜点状出血が 1 件報告され、ベースライン時及び投与後来院期間中に硝子体液異常が 1 件報告された。また、0.02% STN1013900 群においてのみ、ベースラインからの垂直 C/D 比のわずかな変化 (-0.013) が第 1 期の 1 日目に報告された。垂直 C/D 比のその他の変化はどの投与群でも見られなかった。

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) において、眼底検査（散瞳下）に関連する有害事象として、網膜裂孔（治験使用薬とは関連がない）、網膜軟性白斑（治験使用薬とはおそらく関連がない）が発現したが、いずれも軽度、非重篤の有害事象と判断され、回復した。また、垂直C/D比は、プラセボ群の2例で、臨床的に意義のある垂直C/D比の増加が認められたが、どちらも治験責任医師によって有害事象として報告されなかった。それ以外では、投与後4週に3つのSTN1013900群すべてとプラセボ群で、試験眼 (≤0.004) と対側眼 (≤0.007) の垂直C/D比の平均値にベースラインからのわずかな変化が認められた。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) において、ほぼすべての異常所見はベースラインで存在し、緑内障の病状/進行と一致していた。1例 (STN1013900) は、投与後4週に両眼で臨床的に意義のある硝子体異常の新規発現が報告された。関連する有害事象は報告されなかった。他の被験者では、ベースラインから眼底検査所見の変化又は臨床的に意義のある所見の新規発症は報告されなかった。また、眼底検査中に垂直C/D比を評価した。試験対象者において臨床的に意義のある垂直C/D比の増加は認められなかった。投与後4週には、試験眼（STN1013900 -0.002；リパスジル 0.003）と対側眼（STN1013900 -0.003；リパスジル -0.001）の垂直C/D比の平均値にベースラインからのわずかな変化が認められた。国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) において、STN1013900群、プラセボ群の試験眼、対側眼で垂直C/D比の平均値はほぼ同様であり、ベースラインからの変動はほとんど認められなかった。国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) において、いずれのグループにおいても垂直C/D比のベースラインからの変動はほとんど認められなかった。また、視野欠損 (2.7.4.4.3.2) を除き、関連する有害事象は認められず、臨床的に問題となる視野変化は認められなかった。

2.7.4.4.3.4　　最高矯正視力検査

外国第Ⅰ相PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) において、いずれの群においても、LogMAR視力で3ライン以上最高矯正視力の低下した被験者はいなかった。ベースラインからの最大変化量は、ほとんどの眼で治験期間中のどの時点においても最高矯正視力の低下は1ライン未満であった。

外国第Ⅰ相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104) において、いずれの群においてもLogMAR視力で3ライン以上最高矯正視力の低下した被験者はいなかった。また、いずれの群においてもほとんどの眼で、ベースライン又は第2期投与前からのLogMAR視力の変化は1ライン未満だった。

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) において、試験眼及び対側眼のベースライン平均最高矯正視力は、いずれの群においても小数視力で1.0を超えており、投与後の来院において、すべての投与群で安定（約1.0以上）していた。平均最高矯正視力のベースラインからの低下は、投与後いずれの来院時においても、0.01% STN1013900群では0.02以下、0.02% STN1013900群では0.04以下、0.04% STN1013900群では0.06以下、プラセボ群では0.01以下と最小限だった。LogMAR視力で3ライン以上低下した被験者は6例だった。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) において、試験眼及び対側眼のベースライン平均最高矯正視力は、両投与群で小数視力で 1.0 を超え、投与後のすべての来院時に安定（約 1.0 以上）していた。ベースラインからの変化はわずかで、最高矯正視力の平均変化量は、STN1013900 群では-0.007～-0.028、リパスジル群では 0.00～0.023 であり、対側眼でも同様の結果が認められた。LogMAR 視力で 3 ライン以上の最高矯正視力の低下は 3 例で認められ、うち 1 例は視力低下に関連する有害事象が報告された。

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) において、各 Visit 時の矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量はいずれの群においても 0.1 未満であり、ベースラインからの変動はほとんど認められなかった。LogMAR 視力で投与前から 3 ライン以上低下した症例は STN1013900 群で 5 例に認められ、うち 1 例が視力低下の有害事象とされたが、副作用とは判断されなかった。プラセボ群では 3 ライン以上低下した症例は認められなかったが、視力低下の有害事象が 1 例認められ、副作用と判断されたものの、無処置にて回復した。

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) において、治験期間中に試験眼、もしくは対側眼が LogMAR 視力でベースラインから 3 ライン以上低下した症例は、25 例であった。関連する有害事象として、「視力低下」が 23 例に認められ、うち 19 例が副作用と判断された。「視力低下」の重症度はほとんどが軽度であり（軽度：21 例、中等度：2 例）、高度と判断されたものはなかった。「視力低下」が原因で中止に至った症例は、全体の 1.2%（3/260 例）であった。いずれも回復した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別

併合解析 2 における男女別の有害事象一覧を表 2.7.4.7-20（男性）及び表 2.7.4.7-21（女性）、副作用一覧を表 2.7.4.7-22（男性）及び表 2.7.4.7-23（女性）に示した。併合解析 2 における STN1013900 群の男女別の有害事象の発現割合は、男性で 69.5%（89/128 例）、女性で 76.8%（136/177 例）、副作用の発現割合は男性で 63.3%（81/128 例）、女性で 70.6%（125/177 例）であった。男女いずれかで 5%以上認められた有害事象は、「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」男性 44.5%（57/128 例）及び女性 61.6%（109/177 例）、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」男性 20.3%（26/128 例）及び女性 20.3%（36/177 例）、「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」男性 14.1%（18/128 例）及び女性 17.5%（31/177 例）、「結膜出血 (Conjunctival haemorrhage)」男性 7.8%（10/128 例）及び女性 15.8%（28/177 例）、「眼刺激 (Eye irritation)」男性 7.0%（9/128 例）及び女性 7.9%（14/177 例）、「霧視 (Vision blurred)」男性 3.9%（5/128 例）及び女性 6.8%（12/177 例）、「視力低下 (Visual acuity reduced)」男性 2.3%（3/128 例）及び女性 7.9%（14/177 例）、「眼瞼炎 (Blepharitis)」男性 4.7%（6/128 例）及び女性 5.1%（9/177 例）であった。以上より、男女による大きな差異は認められなかった。

2.7.4.5.1.2　　年齢別

併合解析 2 における年齢別の有害事象一覧を表 2.7.4.7-24（65 歳未満）及び表 2.7.4.7-25（65 歳以上）、副作用一覧を表 2.7.4.7-26（65 歳未満）及び表 2.7.4.7-**27**（65 歳以上）に示した。併合解析 2 における STN1013900 群の年齢別の有害事象の発現割合は、65 歳未満で 76.4%（110/144 例）、65 歳以上で 71.4%（115/161 例）、副作用の発現割合は 65 歳未満で 72.2%（104/144 例）、65 歳以上で 63.4%（102/161 例）であった。いずれかの年齢で 5%以上認められた有害事象は、「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」65 歳未満 60.4%（87/144 例）及び 65 歳以上 49.1%（79/161 例）、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」65 歳未満 16.0%（23/144 例）及び 65 歳以上 24.2%（39/161 例）、「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」65 歳未満 16.7%（24/144 例）及び 65 歳以上 15.5%（25/161 例）、「結膜出血 (Conjunctival haemorrhage)」65 歳未満 14.6%（21/144 例）及び 65 歳以上 10.6%（17/161 例）、「眼刺激 (Eye irritation)」65 歳未満 9.7%（14/144 例）及び 65 歳以上 5.6%（9/161 例）、「霧視 (Vision blurred)」65 歳未満 3.5%（5/144 例）及び 65 歳以上 7.5%（12/161 例）、「視力低下 (Visual acuity reduced)」65 歳未満 4.2%（6/144 例）及び 65 歳以上 6.8%（11/161 例）、「眼瞼炎 (Blepharitis)」65 歳未満 2.8%（4/144 例）及び 65 歳以上 6.8%（11/161 例）であった。以上より、年齢による STN1013900 点眼液の安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.4.5.2　　外因性要因

外因性要因に関する検討は行わなかった。

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

短期投与試験（併合解析 1）において、STN1013900 及びラタノプロスト併用群の有害事象及び副作用の発現割合は、ラタノプロスト群よりも高いものの、STN1013900 群と比較し大きな差異はなく、併用による増悪は生じないと考えられた。事象ごとの発現割合及び重症度についても、各群で大きな違いはなかった（2.7.4.2.1（1））。

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

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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

2.7.4.5.5 過量投与

本項に該当する事象は報告されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本項に該当する事象は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本項に該当する事象は報告されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本項に該当する事象は報告されていない。

2.7.4.5.9 健康成人を対象とした試験における安全性の解析

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

2 世代以内の日系アメリカ人健康成人を対象として実施した外国第 I 相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103) における投与中に発現した有害事象 (TEAE) の要約を表 2.7.4.5-1 に示した。また、眼に関する TEAE を発現した被験者数と割合を表 2.7.4.5-2 に、眼以外の TEAE を発現した被験者数と割合を表 2.7.4.5-3 に示した。

本試験では重篤な有害事象は報告されず、被験者の死亡又は治験の中止に至った有害事象はなかった。0.02% STN1013900 群及び 0.04% STN1013900 群の両群で、各被験者において眼に関する TEAE が少なくとも 1 件認められた。0.02% STN1013900 群及び 0.04% STN1013900 群で認められたすべての眼に関する TEAE は、治験使用薬に関連あり又は治験使用薬に関連があるかもしれないと判定された。本試験では、眼以外の TEAE が 1 件のみ認められ（0.04% STN1013900 群）、治験使用薬との関連はなしと判定された。本試験におけるすべての TEAE は、軽度であると判断された。

結膜充血は全被験者で認められた。眼そう痒症は 0.04% STN1013900 群の 1 例で報告された。角膜染色は 0.02% STN1013900 群の 1 例で報告された。0.04% STN1013900 群の 1 例に上気道感染の発現が報告された。本試験では、その他の眼以外の TEAE は認められなかった。

結論として、日系アメリカ人健康成人における STN1013900 点眼液（0.02%及び 0.04%の両濃度）は、1 日 1 回点眼で、安全で忍容性が高いことが示された。

表 2.7.4.5-1. 投与中に発現した有害事象（TEAE）の要約
（AR-13324-CS103：安全性解析対象集団）

	0.02% STN1013900 QD N = 12 n (%)	0.04% STN1013900 QD N = 12 n (%)	All Subjects N = 24 n (%)
Number of TEAEs	13	14	27
Number of Subjects with at least one TEAE	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Number of Ocular TEAEs	13	13	26
Number of Subjects with at least one Ocular TEAE	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Number of Non-Ocular TEAEs	0	1	1
Number of Subjects with at least one Non-Ocular TEAE	0	1 (8.3)	1 (4.2)
Number of Serious TEAEs	0	0	0
Number of Subjects with at least one Serious TEAE	0	0	0
Number of Treatment-Related TEAEs	13	13	26
Number of Subjects with at least one Treatment-Related TEAE	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Number of Treatment-Related Serious TEAEs	0	0	0
Number of Subjects with at least one Treatment-Related Serious TEAE	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity			
Mild	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Study Treatment Discontinuation	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Death	0	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in the given treatment group for the population being analyzed.
Source: 添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.3.1.1

表 2.7.4.5-2. 眼に関する TEAE を発現した被験者数と割合

(AR-13324-CS103：安全性解析対象集団)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD N = 12 n (%)	0.04% STN1013900 QD N = 12 n (%)	All Subjects N = 24 n (%)
Any Ocular TEAEs	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Eye Disorders	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Conjunctival Hyperaemia	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Eye Pruritus	0	1 (8.3)	1 (4.2)
Investigations	1 (8.3)	0	1 (4.2)
Vital Dye Staining Cornea Present	1 (8.3)	0	1 (4.2)

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in the given treatment group for the Population being analyzed. When reporting incidence, a subject is counted once if they ever experienced an event within the SOC or individual PT more than once. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 20.0.
Source: 添付資料 5.3.3.1-I Table 14.3.1.2

表 2.7.4.5-3. 眼以外の TEAE を発現した被験者数と割合

(AR-13324-CS103：安全性解析対象集団)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 N = 12 QD n (%)	0.04% STN1013900 N = 12 QD n (%)	All Subjects N = 24 n (%)
Any Non-Ocular TEAEs	0	1 (8.3)	1 (4.2)
Infections and infestations	0	1 (8.3)	1 (4.2)
Upper respiratory tract infection	0	1 (8.3)	1 (4.2)

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in the given treatment group for the Population being analyzed. When reporting incidence, a subject is counted once if they ever experienced an event within the SOC or individual PT more than once. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 20.0.
Source: 添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.3.1.3

2.7.4.5.9.2 外国第 I 相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104)

2 世代以内のアメリカ在住日本人及び日系アメリカ人の健康成人を対象として実施した外国第 I 相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104) における投与中に発現した有害事象 (TEAE) の要約を表 2.7.4.5-4 示した。また、眼に関する TEAE を発現した被験者数と割合を表 2.7.4.5-5 に、眼以外の TEAE を発現した被験者数と割合を表 2.7.4.5-6 に示した。

計 22 例が少なくとも 1 件の TEAE を発現した。0.02% STN1013900 群で 8 例、0.04% STN1013900 群で 9 例、プラセボ群で 5 例だった。3 群すべてで発現した事象の大部分は眼の有害事象だった。STN1013900 の両群では、眼の有害事象の大部分は治験使用薬との関連ありと考えられたが、プラセボ群では、有害事象の大部分は治験使用薬との関連はないと考えられた。0.02% STN1013900 群のすべての TEAE は軽度と判断された。0.04% STN1013900 群とプラセボ群では、それぞれ 1 件を除くすべての TEAE が軽度と判断された。0.02% STN1013900 群の 17 件の TEAE のうち、9 件は第 1 期に発現し、8 件は第 2 期に発現した。0.04% STN1013900 群では、18 件のうち 11 件は第 1 期に発現し、7 件は第 2 期に発現した。プラセボ群の 16 件のうち、11 件は第 1 期に発現し、5 件は第 2 期に発現した。本試験では SAE 又は死亡例はなかった。

全体として、最も多く報告された眼の TEAE は結膜充血であり、結膜充血以外の眼の TEAE はほとんど報告されなかった。さらに、本試験では、治験使用薬に関連する全身の有害事象は認められなかった。

結論として、本試験で評価された両濃度（0.02%及び 0.04%）の STN1013900 点眼液は、日本人の健康成人において安全で、忍容性は良好であった。

表 2.7.4.5-4. 投与中に発現した有害事象（TEAE）の要約
（AR-13324-CS104：安全性解析対象集団）

	0.02% STN1013900 QD (N=8) n (%)	0.04% STN1013900 QD (N=9) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
Number of TEAEs	17	18	16
Number of Subjects with at least one TEAE	8 (100.0)	9 (100.0)	5 (62.5)
Number of Ocular TEAEs	16	17	12
Number of Subjects with at least one Ocular TEAE	8 (100.0)	9 (100.0)	5 (62.5)
Number of Non-Ocular TEAEs	1	1	4
Number of Subjects with at least one Non-Ocular TEAE	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (25.0)
Number of Serious TEAEs	0	0	0
Number of Subjects with at least one Serious TEAE	0	0	0
Number of Treatment Related TEAEs	15	15	2
Number of Subjects with at least one Treatment-Related TEAE	8 (100.0)	9 (100.0)	2 (25.0)
Number of Treatment-Related Serious TEAEs	0	0	0
Number of Subjects with at least one Treatment-Related Serious TEAE	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity			
Mild	8 (100.0)	8 (88.9)	4 (50.0)

Confidential

	0.02% STN1013900 QD (N=8) n (%)	0.04% STN1013900 QD (N=9) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
Moderate	0	0	1 (12.5)
Severe	0	1 (11.1)	0
Unknown/Missing	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Test Article Discontinuation	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Death	0	0	0

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in the given treatment group.
Source: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.2

表 2.7.4.5-5. 眼に関する TEAE を発現した被験者数と割合

（AR-13324-CS104：安全性解析対象集団）

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD (N=8) n (%)	0.04% STN1013900 QD (N=9) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
Overall			
Any Ocular Treatment-Emergent AEs	8 (100.0)	9 (100.0)	5 (62.5)
Eye Disorders	8 (100.0)	9 (100.0)	4 (50.0)
Conjunctival Hyperaemia	7 (87.5)	9 (100.0)	2 (25.0)
Eye Pruritus	1 (12.5)	0	0
Foreign Body Sensation in Eyes	0	0	1 (12.5)
Lacrimation Increased	2 (25.0)	1 (11.1)	0
Retinal Haemorrhage	0	0	1 (12.5)
Vision Blurred	0	1 (11.1)	0
Investigations	1 (12.5)	1 (11.1)	4 (50.0)
Vital Dye Staining Cornea Present	1 (12.5)	1 (11.1)	4 (50.0)
Period 1			
Any Ocular Treatment-Emergent AEs	7 (87.5)	9 (100.0)	4 (50.0)
Eye Disorders	7 (87.5)	9 (100.0)	1 (12.5)
Conjunctival Hyperaemia	7 (87.5)	9 (100.0)	1 (12.5)
Lacrimation Increased	1 (12.5)	1 (11.1)	0
Investigations	0	0	4 (50.0)
Vital Dye Staining Cornea Present	0	0	4 (50.0)
Period 2			
Any Ocular Treatment-Emergent AEs	6 (75.0)	5 (55.6)	3 (37.5)
Eye Disorders	5 (62.5)	5 (55.6)	3 (37.5)
Conjunctival Hyperaemia	4 (50.0)	4 (44.4)	1 (12.5)
Eye Pruritus	1 (12.5)	0	0
Foreign Body Sensation in Eyes	0	0	1 (12.5)
Lacrimation Increased	1 (12.5)	0	0
Retinal Haemorrhage	0	0	1 (12.5)
Vision Blurred	0	1 (11.1)	0

Confidential

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD (N=8) n (%)	0.04% STN1013900 QD (N=9) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
Investigations	1 (12.5)	1 (11.1)	0
Vital Dye Staining Cornea Present	1 (12.5)	1 (11.1)	0

Note: n is the number of subjects with at least 1 AE in the SOC or PT; % is based on the number of subjects (N) in the given treatment group. When reporting incidence, a subject is counted once if they ever experienced an event within the SOC or individual PT. SOC and PT are based on Version 20.0 of the MedDRA coding dictionary.
Source: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.3

表 2.7.4.5-6. 眼以外の TEAE を発現した被験者数と割合
(AR-13324-CS104：安全性解析対象集団)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD (N=8) n (%)	0.04% STN1013900 QD (N=9) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
Overall			
Any Non-Ocular Treatment-Emergent AEs	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (25.0)
Infections and Infestations	0	1 (11.1)	0
Upper Respiratory Tract Infection	0	1 (11.1)	0
Investigations	1 (12.5)	0	2 (25.0)
Blood Pressure Increased	1 (12.5)	0	0
Electrocardiogram St Segment Depression	0	0	1 (12.5)
Electrocardiogram T Wave Inversion	0	0	1 (12.5)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	0	0	1 (12.5)
Cough	0	0	1 (12.5)
Sneezing	0	0	1 (12.5)
Period 1			
Any Non-Ocular Treatment-Emergent AEs	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (12.5)
Infections and Infestations	0	1 (11.1)	0
Upper Respiratory Tract Infection	0	1 (11.1)	0
Investigations	1 (12.5)	0	1 (12.5)
Blood Pressure Increased	1 (12.5)	0	0
Electrocardiogram T Wave Inversion	0	0	1 (12.5)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	0	0	1 (12.5)
Cough	0	0	1 (12.5)
Sneezing	0	0	1 (12.5)
Period 2			
Any Non-Ocular Treatment-Emergent AEs	0	0	1 (12.5)
Investigations	0	0	1 (12.5)

Confidential

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD (N=8) n (%)	0.04% STN1013900 QD (N=9) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
Electrocardiogram St Segment Depression	0	0	1 (12.5)

Note: n is the number of subjects with at least one adverse event in the SOC or PT; % is based on the number of subjects (N) in the given treatment group. When reporting incidence, a subject is counted once if they ever experienced an event within the SOC or individual PT. SOC and PT are based on Version 20.0 of the MedDRA coding dictionary.
Source: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.1.3

2.7.4.6 市販後データ

ネタルスジルメシル酸塩点眼液は、2017 年 12 月にアメリカで承認（販売名：Rhopressa）取得後、ヨーロッパ（販売名：Rhokiinsa）、イギリス、タイ、韓国で承認取得し、アメリカ及びヨーロッパで販売されている（20[redacted] 年[redacted] 月時点）。20[redacted] 年[redacted] 月までの累積販売本数は約[redacted] 本であり、推定曝露患者数は約[redacted] 例である。

20[redacted] 年[redacted] 月時点における、ネタルスジルメシル酸塩点眼液の最新の定期的安全性報告を参考資料 5.3.6-1 に示した（資料中には Special situation のデータが含まれる）。

自発報告より収集した副作用報告の累積件数（Special situation 含む）は 1,895 件であり、重篤な副作用は 40 件、非重篤な副作用は 1,855 件であった。最も多く報告された重篤な副作用は、Corneal oedema 4 件であり注）、最も多く報告された非重篤な副作用は Conjunctival hyperaemia 269 件であった。

注）報告者による因果関係評価未報告により因果関係が否定されない死亡 21 件を除く。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1. 101390002LT:発現時期別有害事象の発現例数（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-2. 101390002LT:死亡例一覧
表 2.7.4.7-3. AR-13324-CS305: 死亡以外の重篤な有害事象発現症例一覧
表 2.7.4.7-4. 101390002LT:死亡以外の重篤な有害事象発現症例一覧
表 2.7.4.7-5. 101390002LT:Visit 3（ベースライン）、OBS Visit 1、OBS Visit Final における VFQ-25 質問票（7-subscale composite ）の平均値及び Visit 3 からの平均変化量
表 2.7.4.7-6. 101390002LT:OBS Visit 1、OBS Visit Final における VFQ-25 質問票（7-subscale composite ）の平均値及び OBS Visit 1 からの平均変化量
表 2.7.4.7-7. 101390002LT:最高矯正視力の平均値及び Visit 3（ベースライン）からの平均変化量
表 2.7.4.7-8. 101390002LT:最高矯正視力の平均値及び OBS Visit 1 からの平均変化量
表 2.7.4.7-9. 101390002LT:「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の消失／安定後の最終来院時点の 215 眼について、Visit 3（ベースライン）から LogMAR 視力で 0.3 以上悪化した割合
表 2.7.4.7-10. 101390002LT:コントラスト感度検査の平均値及び Visit 3（ベースライン） からの平均変化量

表 2.7.4.7-11. 101390002LT:コントラスト感度検査の平均値及びOBS Visit 1 からの平均変化量
表 2.7.4.7-12. 101390002LT: 「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の消失／安定後の最終来院時点の215眼について、Visit 3（ベースライン）からコントラスト感度検査でLogMAR 視力で0.3以上悪化した割合
表 2.7.4.7-13. 101390002LT:「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」のグレード分類の平均及びOBS Visit 1 からの平均変化量
表 2.7.4.7-14. 101390002LT:「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の視軸への関与の有無
表 2.7.4.7-15. 101390002LT:「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の深さ
表 2.7.4.7-16. 101390002LT:「渦巻き角膜 (Cornea verticillata) 」の幅
表 2.7.4.7-17. 101390002LT:「アレルギー及び炎症関連の眼障害」に関連した投与群別のTEAE の発現割合
表 2.7.4.7-18. 101390002LT:「アレルギー及び炎症関連の眼障害」に関連した投与群別の中止に至ったTEAE の発現割合
表 2.7.4.7-19. 101390002LT:「アレルギー及び炎症関連の眼障害」に関連した投与群別の因果関係が否定できないTEAE
表 2.7.4.7-20. 併合解析 2: 男女別の有害事象一覧（男性）
表 2.7.4.7-21. 併合解析 2: 男女別の有害事象一覧（女性）
表 2.7.4.7-22. 併合解析 2: 男女別の副作用一覧（男性）
表 2.7.4.7-23. 併合解析 2: 男女別の副作用一覧（女性）
表 2.7.4.7-24. 併合解析 2: 年齢別の有害事象一覧（65 歳未満）
表 2.7.4.7-25. 併合解析 2: 年齢別の有害事象一覧（65 歳以上）
表 2.7.4.7-26. 併合解析 2: 年齢別の副作用一覧（65 歳未満）
表 2.7.4.7-27. 併合解析 2: 年齢別の副作用一覧（65 歳以上）

Confidential