目次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....2
2.7.6.1 外国第I相 PK（反復投与）試験（AR-13324-CS103）（評価資料）.....6
2.7.6.2 外国第I相単回及び反復投与試験（AR-13324-CS104）（評価資料）.....23
2.7.6.3 国内第II相用量設定試験（AR-13324-CS208）（評価資料）.....46
2.7.6.4 国内第III相リパスジル点眼液比較試験（AR-13324-CS305）（評価資料）....82
2.7.6.5 国内第III相ラタノプロスト点眼液併用比較試験（101390001LT）（評価資料）.....121
2.7.6.6 国内第III相長期投与試験（101390002LT）（評価資料）.....153
2.7.6.7 外国第I相試験（AR-13324-CS102）（参考資料）.....200
2.7.6.8 外国第II相試験（AR-13324-CS204）（参考資料）.....210
2.7.6.9 外国第II相用量設定試験（AR-13324-CS205）（参考資料）.....230
2.7.6.10 外国第II相比較試験（AR-13324-CS206）（参考資料）.....256
2.7.6.11 外国第III相試験（AR-13324-CS301）（参考資料）.....269
2.7.6.12 外国第III相試験（AR-13324-CS302）（参考資料）.....290
2.7.6.13 外国第III相試験（AR-13324-CS303）（参考資料）.....308
2.7.6.14 外国第III相試験（AR-13324-CS304）（参考資料）.....319
2.7.6.15 外国第III相観察研究（AR-13324-OBS01）（参考資料）.....335

Confidential

2.7.6　　個々の試験のまとめ

本申請のために実施した臨床試験を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1. 臨床試験の一覧

試験区分 治験実施計画書番号	実施国	試験デザイン	治験使用薬	被験者数	対象	投与期間	資料の種類 資料番号
外国第Ⅰ相 PK（反復投与）試験 (AR-13324-CS103)	アメリカ	非遮蔽、反復投与、単施設、並行群間比較試験	0.02％STN1013900 点眼液 0.04％STN1013900 点眼液	24 例	健康成人（日系アメリカ人）	8 日間	評価資料 5.3.3.1-1
外国第Ⅰ相単回及び反復投与試験 (AR-13324-CS104)	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験	0.02％STN1013900 点眼液 0.04％STN1013900 点眼液 プラセボ点眼液	25 例	健康成人（アメリカ国内の日本人／日系アメリカ人）	第 1 期：1 日間 第 2 期：7 日間	評価資料 5.3.5.1-1
国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)	日本	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験	0.01％STN1013900 点眼液 0.02％STN1013900 点眼液 0.04％STN1013900 点眼液 プラセボ点眼液	215 例	OAG 又は OHT	4 週間	評価資料 5.3.5.1-2
国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305)	日本	単遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験	0.02％STN1013900 点眼液 0.4％リパスジル塩酸塩水和物点眼液	245 例	POAG 又は OHT	4 週間	評価資料 5.3.5.1-3
国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (10139000ILT)	日本	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験	0.02％STN1013900 点眼液＋0.005％ラタノプロスト点眼液 プラセボ点眼液＋0.005％ラタノプロスト点眼液	246 例	POAG 又は OHT	4 週間	評価資料 5.3.5.1-4
国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT)	日本	非遮蔽、無作為化、多施設共同試験	0.02％STN1013900 点眼液 0.005％ラタノプロスト点眼液 0.5％チモロールマレイン酸塩点眼液	260 例	OAG 又は OHT	52 週間	評価資料 5.3.5.2-1
外国第Ⅰ相試験 (AR-13324-CS102)	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、単施設、プラセボ対照、対側眼比較試験	0.02％STN1013900 点眼液 プラセボ点眼液	11 例	健康成人	7 日間	参考資料 5.3.5.1-5
外国第Ⅱ相試験 (AR-13324-CS204)	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、単施設、プラセボ対照試験	0.02％STN1013900 点眼液 プラセボ点眼液	12 例	OAG 又は OHT	7 日間	参考資料 5.3.5.1-6

試験区分 治験実施計画書番号	実施国	試験デザイン	治験使用薬	被験者数	対象	投与期間	資料の種類 資料番号
外国第Ⅱ相 用量設定試験 (AR-13324-CS205)	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験	0.02％STN1013900 点眼液 0.04％STN1013900 点眼液 プラセボ点眼液	42 例	OAG 又は OHT (アメリカ国内の日本人／日系アメリカ人)	4 週間	参考資料 5.3.5.1-7
外国第Ⅱ相 比較試験 (AR-13324-CS206)	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照試験	0.02％STN1013900 点眼液 プラセボ点眼液	20 例	POAG 又は OHT	7 日間	参考資料 5.3.5.1-8
外国第Ⅲ相試験 (AR-13324-CS301)	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験	0.02％STN1013900 点眼液 0.5％チモロールマレイン酸塩点眼液	411 例	OAG 又は OHT	3 ヵ月間	参考資料 5.3.5.1-9
外国第Ⅲ相試験 (AR-13324-CS302)	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験	0.02％STN1013900 点眼液 0.5％チモロールマレイン酸塩点眼液	756 例	OAG 又は OHT	12 ヵ月間（有効性 3 ヵ月、安全性 12 ヵ月）	参考資料 5.3.5.1-10
外国第Ⅲ相試験 (AR-13324-CS303)	カナダ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験	0.02％STN1013900 点眼液 0.5％チモロールマレイン酸塩点眼液	93 例	OAG 又は OHT	12 ヵ月間	参考資料 5.3.5.1-11
外国第Ⅲ相試験 (AR-13324-CS304)	アメリカ	二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較試験	0.02％STN1013900 点眼液 0.5％チモロールマレイン酸塩点眼液	708 例	OAG 又は OHT	6 ヵ月間（有効性 3 ヵ月、安全性 6 ヵ月）	参考資料 5.3.5.1-12
外国第Ⅲ相 観察研究 (AR-13324-OBS01)	アメリカ	前向き、多施設共同、非介入（観察）コホート研究	該当なし	47 例	AR-13324-CS301 試験及び AR-13324-CS302 試験にて渦巻き角膜が認められた被験者	渦巻き角膜の消失又は安定まで	参考資料 5.3.5.2-2

Confidential

表 2.7.6.1-2. 略語一覧

略語	略さない表現又は定義
AE	Adverse Event（有害事象）
AHD	Aqueous Humor Dynamics（房水動態）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AM	Ante Meridiem（午前）
ANCOVA	Analysis of Covariance（共分散分析）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	Area under the concentration versus time curve（血中濃度－時間曲線下面積）
BCVA	Best Corrected Visual Acuity（最高矯正視力）
BID	Twice daily（1 日 2 回）
BLQ	Below the limit of quantification（定量下限未満）
BMI	Body Mass Index（ボディマス指数）
BOCF	Baseline observation carried forward（ベースライン値による欠測値の補完法）
BUN	Blood urea nitrogen（血中尿素窒素）
CCT	Central corneal thickness（中心角膜厚）
C/D 比	Cup to Disc Ratio（陥凹乳頭径比）
Chem	Biochemical examination of blood（血液生化学検査）
CI	Confidence interval（信頼区間）
C_{max}	Maximum concentration（最高血中濃度）
CS	Contrast Sensitivity（コントラスト感度）
CV	Coefficient of Variation（変動係数）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study（早期治療糖尿病性網膜症研究）
EVP	Episcleral venous pressure（上強膜静脈圧）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
FDA	Food and Drug Administration（食品医薬品局）
Hem	Hematologic test（血液学的検査）
ICH	International Conference on Harmonization（医薬品規制調和国際会議）
IOP	Intraocular Pressure（眼圧）
ITT	Intent-to-treat（治療意図の原理による解析対象集団）
IWRS	Interactive web response system（ウェブ自動応答システム）
LASIK	Laser-Assisted In Situ Keratomileusis（レーザー角膜内切削形成術）
LLOQ	Lower limit of quantification（定量下限）

略語	略さない表現又は定義
LOCF	Last observation carried forward（最終観測値による欠測値の補完法）
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution（最小分離閾の視角の対数値）
LS	Least Squares（最小二乗、又は調整済み）
MCMC	Markov Chain Monte Carlo（マルコフ連鎖モンテカルロ）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MI	Multiple Inputation（多重代入法）
mITT	Modified intent-to-treat（修正した治療意図の原理による解析対象集団）
mmHg	Millimeters of Mercury（水銀柱ミリメートル）
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures（反復測定混合効果モデル）
N/A	Not Applicable（非該当）
OAG	Open Angle Glaucoma（開放隅角緑内障）
OBS	Observational Study（観察研究）
OD	Right eye（右眼）
ODO	Observation data only（観測データのみ）
OHT	Ocular Hypertension（高眼圧症）
OS	Left eye（左眼）
OU	Both eyes（両眼）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PM	Post Meridiem（午後）
POAG	Primary Open Angle Glaucoma（原発開放隅角緑内障）
PP	Per protocol（治験実施計画書に適合した対象集団）
PRK	Photorefractive Keratectomy（レーザー屈折矯正角膜切除術）
PT	Preferred Term（基本語）
QD	Once Daily（1 日 1 回）
SAE	Serious adverse event（重篤な有害事象）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SE	Standard error（標準誤差）
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）
T_{max}	Maximum concentration time（最高血中濃度到達時間）
UA	Urinalysis（尿検査）
VF-14	Visual Function 14（視覚機能質問票）
VFQ-25	Visual Function Questionnaire 25（米国国立眼研究所の視覚機能質問票）

2.7.6.1 外国第 I 相 PK（反復投与）試験（AR-13324-CS103）（評価資料）

添付資料 5.3.3.1-1

治験の標題: 日系アメリカ人の健康被験者を対象として、2 濃度の STN1013900 点眼液の眼局所及び全身安全性、並びに全身吸収を評価する非遮蔽、反復投与、並行群間比較試験	
治験責任医師: [redacted]	
治験実施施設: [redacted]	
医学専門家: 該当なし	
公表文献: 該当なし	
治験期間: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ: 第 I 相

2.7.6.1.1 治験方法の概略

2.7.6.1.1.1 目的

(1) 主要目的

日系人被験者を対象に 0.02% 及び 0.04% STN1013900 点眼液の全身曝露量を評価する。

(2) 副次目的

日系人被験者を対象に 0.02% 及び 0.04% STN1013900 点眼液を 8 日間反復投与したときの眼局所及び全身安全性を評価する。

2.7.6.1.1.2 治験方法

本試験は、臨床的に重大な眼局所及び全身性の疾患のない日系アメリカ人の健康被験者を対象とした、STN1013900（ネタルスジル：AR-13324）点眼液の非遮蔽、反復投与、並行群間比較、薬物動態 (PK) 及び安全性試験であった。被験者を、0.02% STN1013900 点眼液又は 0.04% STN1013900 点眼液のいずれかに連続的に割付け、8 日間連続で毎朝両眼 (OU) に投与した。

各被験者について、スクリーニング／適格性確認来院 1（-21 日目～ -1 日目）、投与第 1 期／来院 2（1 日目）、投与第 2 期来院 3（8 日目）、及び試験終了時（EOS、投与後）／来院 4（9 日目）の計 4 回の来院を計画した。各被験者の参加予定期間は、スクリーニングの許容期間及び投与期間を含め、最長 29 日間であった。

登録被験者に対し、1 日目の来院の朝から 8 日目の来院の朝まで連続で、割付けられた治験薬を両眼に QD（午前）投与した。被験者には、翌日（2 日目）から、次の 6 日間は毎日同じ時刻（6:30～9:30）に治験薬を点眼するよう指示した。来院 2 及び来院 3 に実施した手順は、眼圧、最高矯正視力、細隙灯顕微鏡検査等の眼の安全性評価項目、全身症状、バイタルサイン及び心電図測定等の全身安全性評価項目であった。来院 2 から来院 4 まで、薬物動態測定のための採血を行った。来院 4（9 日目）の試験手順完了後、被験者は試験を完了した。

2.7.6.1.1.3 被験者数

計 24 例の被験者（0.02% 又は 0.04% STN1013900 点眼液の各群あたり 12 例）

【設定根拠】

本試験の症例数は、同様の第 1 相試験の典型的な症例数に基づき決定した。

2.7.6.1.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象被験者

日系アメリカ人の健康被験者

(2) 選択基準

1. 18 歳以上であること
2. 出生証明書又は家系図に記載された、2 世までの日系人であること。本治験実施計画書では、日系人世代を以下のように定義する：第一世代は、日本人の両親のもとに日本で生まれ、アメリカに移住した者（「1 世」）、第二世代は、第一世代の両親のもとにアメリカで生まれた者（「2 世」）。両親ともにこの基準を満たさなければならないことに注意すること
3. 理想体重（メトロポリタンライフ生命保険会社の「成人の望ましい体重」表に基づく）の 25%以内の被験者
4. スクリーニング／適格性評価の結果（臨床検査プロファイル、既往歴、12 誘導心電図、身体検査）が正常であるか、臨床的に問題とならないと治験責任医師により判断された医学的に健康な被験者
5. 治験責任医師の判断により、両眼とも正常で疾患のない被験者
6. スクリーニング／適格性確認来院時に、両眼の眼圧が 12 mmHg 以上 20 mmHg 以下であること
7. 各眼の最高矯正視力が ETDRS 視力表又は同等の視力検査表により+0.3 logMAR 以上（スネレン視力 20/40 と同等又はそれ以上）であること
8. 同意文書に署名し、試験の指示に従う能力とその意思があること

(3) 除外基準

眼科：

1. 何らかの緑内障、黄斑変性、臨床的に重大な白内障（原発性又は続発性）、又は白内障手術歴を含む慢性又は急性の眼疾患
2. 製剤のいずれかの成分（例、塩化ベンザルコニウム等）、又は試験関連評価の実施に使用される可能性がある成分（例、局所麻酔薬等）に対する既知の過敏症

3. いずれかの眼の緑内障眼内手術歴又は緑内障レーザー手術歴
4. いずれかの眼の屈折矯正手術歴（例、放射状角膜切開術、PRK、LASIK 等）
5. スクリーニング／適格性評価前 6 ヵ月以内のいずれかの眼の外傷、又はスクリーニング／適格性評価前 3 ヵ月以内の眼手術若しくはレーザー治療
6. スクリーニング／適格性評価時のいずれかの眼の感染若しくは炎症、嚢胞様黄斑浮腫、臨床的に重大な眼瞼炎若しくは結膜炎のエビデンス、又は単純ヘルペスの既往歴
7. スクリーニング／適格性評価前 30 日以内のいずれかの眼の種類を問わない眼科用薬の使用（眼乾燥に対する潤滑点眼液は治験期間を通して使用してもよい）
8. スクリーニング／適格性評価時に、いずれかの眼の平均中心角膜厚が 620μm を超える
9. いずれかの眼の信頼できる圧平眼圧計の使用を妨げる何らかの異常（例、円錐角膜等）
10. 適切な点眼が行えないこと

全身性：

11. 本試験で必要な複数回の採血を受けることが被験者を危険にさらす可能性のあるスクリーニング／適格性確認来院前 3 ヵ月以内の献血又は著しい失血
12. スクリーニング／適格性評価時の臨床検査における臨床的に重大な異常（治験責任医師の判断による）
13. 治験責任医師の判断による本試験に支障を来す可能性のある臨床的に重大な全身疾患（例、コントロール不良の糖尿病、重症筋無力症、肝疾患、腎疾患、内分泌障害又は心血管障害）
14. スクリーニング／適格性評価前 30 日以内の何らかの介入試験への参加
15. スクリーニング／適格性評価前 30 日以内又は予想される試験期間中に眼圧に影響を及ぼす可能性がある全身薬の変更
16. 妊娠中、授乳中、妊娠を計画中、又は医学的に許容可能な避妊法を使用していない妊娠可能な女性

2.7.6.1.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：283471

0.04% STN1013900 点眼液：ロット番号：1590815

(2) 用法・用量

0.02% STN1013900 点眼液：1 回 1 滴、QD（午前：06:30～09:30）、両眼点眼

0.04% STN1013900 点眼液：1 回 1 滴、QD（午前：06:30～09:30）、両眼点眼

(3) 投与期間

8 日間

Confidential

2.7.6.1.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1. Schedule of Events and Procedures

	Screen/ Qual		Open-Label Treatment																	EOS
Day	-21 to -1		1									8								9
Hour (relative to dose)	---	-0:30	0:00	0:15	0:30	1:00	2:00	3:00	4:00	8:00	-0:30	0:00	0:15	0:30	1:00	2:00	3:00	4:00	8:00	-0:30
Visit	1.0	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	3.0	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	4.0/ ED
Informed Consent	X																			
Inclusion/Exclusion	X	X																		
Demography	X																			
Medical/Ophthalmic Hx	X	X																		
Concomitant Medications	X	X									X									X
Physical Exam	X																			
Height/Weight	X																			
HR/BP	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy Test[1]	X	X									X									X
Clinical Labs	X																			X
12-lead ECG	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
Ocular Symptoms/AEs[2]	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
PK		X		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
BCVA (ETDRS)	X	X								X	X								X	X
IOP	X	X							X	X	X							X	X	X
Biomicroscopy	X	X			X	X	X		X	X	X			X	X	X		X	X	X
Pachymetry[3]	X																			
Ophthalmoscopy (dilated)	X																			X
Drop Instillation Eval	X																			
Study Meds			A							D	C	A								
Study Completed																				X

Abbreviations: Hx = history; HR/BP = heart rate/blood pressure; Clinical Labs = samples for chemistry, hematology, and urinalysis; PK = blood sample for PK analyses; Eval = evaluation; Study Meds = study medications (A = administered; D = dispensed; C = collected); Screen/Qual = screening/qualification; EOS = end of study; ED = early discontinuation (Visit 4.0 procedures were to be completed in the event of early discontinuation).

Hour -0:30 visits were to occur between 06:30 and 09:30 hours. Hour 0 visits were to occur between 07:00 and 10:00 hours.

Visit Windows: Hours 0:15, 0:30, and 1:00 – within 5 minutes of specified time. Hours 2:00, 3:00, 4:00 and 8:00 – within 10 minutes of specified time.

1. Urine pregnancy test for females of child-bearing potential only.
2. Ocular symptoms: subjects were asked at each visit "how are you feeling?" and TEAEs was collected beginning at visit 2.2 and documented on the appropriate CRF (Adverse Event form). Additional symptoms reported after Screening/Qualification and prior to enrollment (i.e., Visit 2.0) were collected on the medical history CRF.
3. Pachymetry conducted within 1 week of Screening/Qualification was acceptable.

Confidential

2.7.6.1.1.7　　併用禁止薬及び併用禁止療法

眼圧に影響を及ぼす可能性のあるコルチコステロイド以外の薬剤を用いた全身療法については、スクリーニング／適格性確認前の 30 日間から治験期間全体を通じて用量及び用法、薬剤が一貫している場合は併用可能とした。

治験期間中のコンタクトレンズの装用については、治験薬点眼の少なくとも 30 分前に外し、点眼後 30 分は装用しない場合は併用可能とした。

併用禁止薬には以下が含まれる：

・眼圧に重大な影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用した眼科治療

・眼圧に影響を及ぼす可能性のあるコルチコステロイド

・治験期間中のアルコール摂取又は大麻やマリファナ等の薬物使用

2.7.6.1.1.8　　評価項目

(1)　有効性評価項目

本試験では有効性解析は計画しなかった。

(2)　薬物動態

- ネタルスジル及び代謝物 AR-13503 の血漿中濃度推移
- 薬物動態パラメータ

(3)　安全性評価項目

- 眼症状／有害事象
- 最高矯正視力
- Goldmann 圧平眼圧計による眼圧
- 細隙灯顕微鏡検査及び散瞳下眼底検査所見
- バイタルサイン
- 心電図（12 誘導）
- 臨床検査値の評価
- 妊娠検査（妊娠可能な女性）

Confidential

2.7.6.1.1.9　　統計手法

（1）　解析対象集団

全登録被験者解析集団は本試験に組入れたすべての被験者であり、安全性解析対象集団は治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。全ての記述統計量は安全性解析対象集団に基づいて算出された。ただし、内訳は除き（全登録被験者を用いて要約）、投与を受けた被験者について要約した。すべての薬物動態解析は、解析可能な薬物動態用血液検体が 1 検体以上得られたすべての登録被験者を含む薬物動態評価可能集団を対象に実施した。

（2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験は非対照、非遮蔽試験のデザインであるため、連続変数については被験者数、平均値、中央値、標準偏差 (SD)、最小値及び最大値、カテゴリー変数については頻度及び割合（来院及び時点毎の要約）を用いた記述的要約のみを示した。

すべての測定値を被験者毎に要約した。眼の測定項目は、所定の来院及び測定項目について（来院時の値及びベースラインからの変化量について別々に）、被験者内の両眼間の最低スコアを用いて要約した。ベースラインは、治験薬投与開始前の最後の非欠測値と定義した。

（3）　薬物動態

ネタルスジル及びその代謝物 AR-13503 の血漿中濃度を、被験者、試験日及び設定時点毎に一覧にし、記述統計により試験日及び設定時点毎に要約した。定量下限 (LLOQ) は両化合物とも 0.0100 ng/mL であった。定量下限未満 (BLQ) 及び欠測データは、濃度データ一覧にそのように表示した。各被験者において最初に定量可能な濃度が測定される前の BLQ 値は 0 として扱い、その後の記述統計量の算出では「欠測」として扱った。ネタルスジル又は AR-13503 のすべての値が BLQ の場合は、一覧のみを示すこととした（すなわち、記述統計量表、薬物動態解析又は濃度-時間図は示さないことにした）。

薬物動態パラメータを算出するのに十分なデータが得られなかった被験者（LLOQ を超えるデータが 3 時点未満）においては、濃度表のみに含めることにした。

血漿中濃度及び薬物動態パラメータのデータの記述統計量には、被験者数 (n)、算術平均値、標準偏差、平均値の標準誤差 (SEM)、変動係数 (CV)、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、幾何標準偏差及び幾何変動係数を含めることにした。

各分析対象物の平均血漿中濃度-時間図を、SD エラーバーあり及びなしの線形スケールで、また SD エラーバーなしの片対数スケールで示すことにした。被験者毎の血漿中濃度-時間図を線形スケールで示した。1 日目及び 8 日目のデータを同じプロットに示すことにした。

(4) 安全性評価

有害事象の報告用語を MedDRA のシソーラス用語に当てはめ、データ一覧に示した。治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) を器官別大分類 (SOC) 及び各 SOC 内の基本語 (PT) 毎に頻度及び割合を用いて要約した。眼の TEAE、眼以外の TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連のある TEAE は別々に、重症度毎に要約した。

眼圧データは、連続変数の記述統計量（ベースラインから各来院までの変化量及び 1 日目及び 8 日目の投与前からの変化量）及び離散変数の記述統計量（予め規定した眼圧カテゴリー及びベースラインからの変化／投与前の眼圧カテゴリーからの変化）の両方を用いて来院及び時点毎に要約した。

視力データは、連続変数の要約 (logMAR)（ベースラインから各来院及び時点までの変化量及び 8 日目の投与前からの変化量）及び離散変数の要約（ベースラインからの変化量及び 8 日目の投与前からの変化量）の両方を用いて、0 以下、0 超～+0.09、+0.10～+0.19、+0.20～0.29、+0.30 のグループで各来院及び各時点で要約した。

細隙灯顕微鏡検査及び散瞳下眼底検査の測定値は、離散変数の記述統計量を用いて各測定時点で要約した。所定の来院における被験者内の両眼間の最低スコアを使用した。また、結膜充血については、ベースラインからベースライン後の各来院までの変化及び投与 1 日目及び投与 8 日目の投与前から投与後の時点までの変化を、来院について連続変数の記述統計量を用いて被験者毎に別々に示した。垂直陥凹乳頭径比について、ベースラインからの変化量を含む連続変数の記述統計量を用いて各来院で要約した。

バイタルサインは各来院で、ベースラインから各来院時までの変化量及び 1 日目及び 8 日目の投与前からの変化量について、投与群及び来院別に連続変数の記述統計量を用いて要約した。

心電図の結果は、連続変数の記述統計量を用いて来院及び時点毎に要約した。心電図全体の結果［正常、臨床的に意味のない (NCS) 異常、臨床的に意味のある (CS) 異常］は離散変数の記述統計量を用いて要約した。

臨床検査結果は、連続変数の要約（ベースラインから 9 日目までの変化量）及び離散変数の要約（尿検査表のカテゴリー結果の頻度及び被験者の割合及びベースラインからのシフトテーブル）の両方を用いて要約した。

2.7.6.1.2 結果の要約

2.7.6.1.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.1-2 に示した。

合計 33 例が同意し、適格性についてスクリーニングを受けた。本試験では 9 例がスクリーニング脱落したため、24 例が治療に割り当てられた （0.02% STN1013900 点眼液及び 0.04% STN1013900 点眼液の各群 12 例）。

表 2.7.6.1-2. Subject Disposition (Population: All Enrolled Subjects)

	0.02% STN1013900 (N=12) n (%)	0.04% STN1013900 (N=12) n (%)	All Subjects (N=24) n (%)
Number of All Enrolled Subjects	12	12	24
Analysis Population			
Safety Population	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Pharmacokinetic Population	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Study Completion [1]			
Completed	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Discontinued	0	0	0
Reason for Study Discontinuation [2]			
Withdrawal of Consent	0	0	0
Non-Compliance	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Disallowed Concurrent Medication	0	0	0
Investigator Decision	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

[1] Percentages are based on Safety Subjects in each treatment group.
[2] Percentages are based on the total number of discontinuations in each treatment group.
Source: 添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.1.1

2.7.6.1.2.2 解析対象集団

投与された全被験者が本試験を完了し、安全性解析対象集団に含められ、PK 分析に使用された。内訳は表 2.7.6.1-2 に示した。

2.7.6.1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性の概要を表 2.7.6.1-3 に示した。

0.02% STN1013900 群では 66.7% 対 33.3%、0.04% STN1013900 群では 75.0% 対 25.0%と、男性より女性の被験者が多かった。0.04% STN1013900 群（46.5 歳）では、0.02% STN1013900 群（50.4 歳）と比較して、平均年齢がわずかに低かった。0.02% STN1013900 群及び 0.04% STN1013900 群では、1 例を除いてすべての被験者が第一世代の日本人であった。ベースライン特性は、両群で身長、体重、BMI 及び中心角膜厚 (CCT) に関して類似していた。

Confidential

表 2.7.6.1-3. Demographics and Baseline Characteristics (Population: Safety Population)

	0.02% STN1013900 (N=12)	0.04% STN1013900 (N=12)	All Subjects (N=24)
Sex - n (%)			
Male	4 (33.3)	3 (25.0)	7 (29.2)
Female	8 (66.7)	9 (75.0)	17 (70.8)
Age (Years)			
n	12	12	24
Mean	50.4 (10.59)	46.5 (13.77)	48.5 (12.18)
Median	55.0	52.0	55.0
Min, Max	30, 62	26, 65	26, 65
Age (Years), n (%)			
< 65	12 (100.0)	11 (91.7)	23 (95.8)
>= 65	0	1 (8.3)	1 (4.2)
Japanese Ethnicity, n (%)			
first Generation	11 (91.7)	11 (91.7)	22 (91.7)
second Generation	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (8.3)
Baseline Height (cm)			
n	12	12	24
Mean (SD)	166.37 (8.319)	164.99 (6.902)	165.68 (7.509)
Median	165.74	163.83	163.83
Min, Max	156.2, 180.3	154.9, 180.3	154.9, 180.3
Baseline Weight (kg)			
n	12	12	24
Mean (SD)	66.53 (14.182)	62.94 (10.495)	64.73 (12.338)
Median	65.54	62.82	64.41
Min, Max	51.3, 92.5	49.4, 87.1	49.4, 92.5
Baseline BMI (kg/m^2)			
n	12	12	24
Mean (SD)	23.79 (3.012)	23.00 (2.534)	23.40 (2.752)
Median	23.85	22.70	23.12
Min, Max	20.1, 28.6	19.3, 26.9	19.3, 28.6
Central Corneal Thickness (μm)			
n	12	12	24
Mean (SD)	550.9 (34.83)	548.4 (35.76)	549.6 (34.55)
Median	550.8	544.0	546.5
Min, Max	504, 607	501, 607	501, 607

Abbreviations: BMI = Body Mass Index.
Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in the given treatment group for the population being analyzed. The worst central corneal thickness (lower value) between eyes within a subject is used.
Source:添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.1.2

2.7.6.1.2.4 薬物動態

PK 分析用の血液サンプルは、投与前、1 日目及び 8 日目の投与を基準とし、投与後 0:15、0:30、1:00、2:00、3:00、4:00、8:00、並びに 8 日目の投与後 23.5 時間（9 日目）に採取した。

（1） 血漿中のネタルスジル及び活性代謝物 AR-13503 濃度

0.02% STN1013900 点眼液の単回投与（1 日目）後、ネタルスジル及び活性代謝物 AR-13503 の血漿中濃度はすべての評価時点において全被験者で BLQ であった。0.04% STN1013900 点眼液の 1 日目の投与後、全血漿中ネタルスジル濃度は BLQ であり、12 例の被験者のうち 1 例（被験者 101-021）については、1 回のみ測定可能な活性代謝物 AR-13503 (0.0118 ng/mL) の濃度を示した。

0.02% STN1013900 点眼液の反復投与（8 日目）後、ネタルスジルと活性代謝物 AR-13503 の血漿中濃度は、全被験者のすべての評価時点において BLQ であった。同様に、0.04% STN1013900 点眼液の 8 日目の投与後、全血漿中ネタルスジル濃度は BLQ であった。しかし、被験者 3 例（101-019、101-021 及び 101-023）については、8 日目に少なくとも 1 時点は、低い血漿中 AR-13503 濃度（濃度範囲 = 0.0100 ～ 0.0140 ng/mL）が検出された。その他の被験者における血漿中 AR-13503 濃度は BLQ であった。

（2） 血漿中ネタルスジル及び活性代謝物 AR-13503 の薬物動態

1 日目及び 8 日目の投与後の全血漿中ネタルスジル濃度は、両用量群で BLQ であった。そのため、本成分の平均血漿中濃度及び薬物動態パラメータは算出できなかった。

さらに、1 日目の投与後の測定可能な活性代謝物 AR-13503 濃度 - 時間データは、両用量群で不十分であったため、1 日目の薬物動態パラメータは算出できなかった。

0.02% STN1013900 群では、8 日目の投与後の全血漿中 AR-13503 濃度は BLQ であった。したがって、本群では AR-13503 の 薬物動態パラメータは算出しなかった。0.04% STN1013900 群では、8 日目の投与後に 3 例で血漿中 AR-13503 濃度が測定可能であった。しかし、被験者 101-019 においては、8 日目の測定可能な濃度は 1 時点のみで、動態パラメータは算出できなかった。他の 2 例（101-021 及び 101-023）においては、3 時点で測定可能な濃度があり、薬物動態パラメータが算出された。両被験者において、AR-13503 の T_{max} は投与後約 2 時間で観察され、T_{last} は投与後約 3 時間で観察された。C_{max} 値は、被験者 101-021 及び 101-023 でそれぞれ 0.0136 及び 0.0140 ng/mL であった。AUC_{0-t} 値は、それぞれ 0.0280 及び 0.0287 ng·hr/mL であった。

表 2.7.6.1-4. Plasma Pharmacokinetic Parameters for Netarsudil and AR-13503

Subject Number/ Treatment	Analyte	Dose Day	PK Parameter (unit)	Result
101-021/B	AR-13503	Day 8	T_{last} (hr)	2.92
			AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	0.0280
			C_{max} (ng/mL)	0.0136
			T_{max} (hr)	1.9
101-023/B	AR-13503	Day 8	T_{last} (hr)	2.93
			C_{max} (ng/mL)	0.0140
			AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	0.0287
			T_{max} (hr)	1.93

Abbreviations: AUC_{0-t}= Area under the concentration versus time curve (AUC) from time = 0 to the timepoint with the last measurable concentration, estimated by the linear up/log down trapezoidal method; C_{max}= maximum concentration; T_{last} = Time of last observed concentration; T_{max}= Time of observed maximum concentration.
Note: Treatment Groups: A = 0.02% STN1013900 QD; B = 0.04% STN1013900 QD.
Source: 添付資料 5.3.3.1-1 Listing 16.2.6.2

（3） 薬物動態の結論

0.02% 及び 0.04% 濃度におけるネタルスジルの全身曝露量は極めて低く、測定できなかった。活性代謝物 AR-13503 は、0.04% STN1013900 点眼液を投与した 12 例中 3 例で全身からわずかに検出されたが、0.02% 濃度では検出されなかった。AR-13503 が 3 時点で測定可能であった被験者は 2 例のみであり、薬物動態パラメータの算出が可能であった。血漿中ネタルスジル濃度は、0.02% 群及び 0.04% 群のいずれにおいても全被験者で BLQ であったことから、本薬の薬物動態パラメータは解析しなかった。

2.7.6.1.2.5 安全性

（1） 有害事象の簡潔な要約

本試験における有害事象は、被験者が同意取得した時点から、治験薬の最終投与後 30 日まで記録された。ただし、被験者の登録及び治験薬の投与開始前に有害事象が発生した場合は、その事象は有害事象としてではなく、病歴の一部として記録された。治験終了時に進行中のすべての有害事象は、事象が回復するか、被験者が追跡調査不可能となるか、又は事象が安定するまで、適切な治療で追跡された。

投与中に発現した有害事象の一覧を表 2.7.6.1-5 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、治験薬に関連あり又は治験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（表 2.7.6.1-6）。

表 2.7.6.1-5. Overall Summary of TEAEs, by Treatment Group (Safety Population)

	0.02% STN1013900 N = 12 n (%)	0.04% STN1013900 N = 12 n (%)	All Subjects N = 24 n (%)
Number of TEAEs	13	14	27
Number of Subjects with ≥ 1 TEAE	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Number of Ocular TEAEs	13	13	26
Number Subjects with ≥ 1 Ocular TEAE	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)

Confidential

	0.02% STN1013900 N = 12 n (%)	0.04% STN1013900 N = 12 n (%)	All Subjects N = 24 n (%)
Number of Non-Ocular TEAEs	0	1	1
Number Subjects with ≥ 1 Non-Ocular TEAE	0	1 (8.3)	1 (4.2)
Number of Serious TEAEs	0	0	0
Number Subjects with ≥ 1 Serious TEAE	0	0	0
Number of Treatment-Related TEAEs	13	13	26
Number Subjects with ≥ 1 Treatment-Related TEAE	12 (100.0)	12 (100.0)	24 (100.0)
Number of Treatment-Related Serious TEAEs	0	0	0
Number Subjects with ≥ 1 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 Subjects with TEAE Resulting in Study Treatment Discontinuation	0	0	0
Number Subjects with TEAE Resulting in Death	0	0	0

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

表 2.7.6.1-6. Number and Percentage of Subjects with TEAEs by Maximum Severity, Treatment Group, SOC, and PT (Safety Population)

	0.02% STN1013900 N=12			0.04% STN1013900 N=12		
System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Any Treatment-Emergent AEs	12 (100.0)	0	0	12 (100.0)	0	0
Eye Disorders	12 (100.0)	0	0	12 (100.0)	0	0
Conjunctival Hyperaemia	12 (100.0)	0	0	12 (100.0)	0	0
Eye Pruritus	0	0	0	1 (8.3)	0	0
Infections and Infestations	0	0	0	1 (8.3)	0	0
Upper Respiratory Tract Infection	0	0	0	1 (8.3)	0	0
Investigations	1 (8.3)	0	0	0	0	0
Vital Dye Staining Cornea Present	1 (8.3)	0	0	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.
When reporting incidence, a subject is counted once if they ever experienced an event within the SOC or individual PT more than once at the maximum severity.
Source: 添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.3.1.6

Confidential

(2) 投与中に発現した有害事象の表示

1) 投与中に発現した眼に関する有害事象

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（表 2.7.6.1-7）。

表 2.7.6.1-7. Number and Percentage of Subjects with Ocular TEAEs, by Treatment Group, SOC, and PT (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 N = 12 n (%)	0.04% STN1013900 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)

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. When reporting incidence, a subject is counted once if they ever experienced an event within the SOC or individual PT more than once.
Source: 添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.3.1.2

2) 投与中に発現した眼以外の有害事象

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（表 2.7.6.1-8）。

表 2.7.6.1-8. Number and Percentage of Subjects with Non-Ocular TEAEs, by Treatment Group, SOC, and PT (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 N = 12 n (%)	0.04% STN1013900 N = 12 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)

Confidential

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 N = 12 n (%)	0.04% STN1013900 N = 12 n (%)	All Subjects N = 24 n (%)

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.
Source: 添付資料 5.3.3.1-1 Table 14.3.1.3, Listing 16.2.7.1

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

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。

(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

1) 眼圧

眼圧は、スクリーニング／適格性確認時、1、8、9 日目の-0:30 時間（投与前のベースライン）、及び 1 日目と 8 日目の投与後 4 時間及び 8 時間に測定されました。1 日目の-0.30 時間の平均眼圧は、0.04% STN1013900 群（17.5±2.07 mmHg）が、0.02% STN1013900 群（15.6±2.18 mmHg）よりもわずかに高くなった。各群において、投与後のすべての眼圧値は、治験期間を通じて投与前のベースライン値を下回った。投与前のベースラインの平均眼圧からの変化では、両群において同様の結果が得られ、0.02% STN1013900 群ではベースラインから 2.4～ 4.2 mmHg の低下、0.04% STN1013900 群では 2.4 ～ 4.8 mmHg の低下が見られた。

2) 最高矯正視力

最高矯正視力は、スクリーニング／適格性確認来院時、各来院の-0:30（投与前）及び 8:00（投与後）の時間、最終来院時に ETDRS 又は同等のチャートを使用して測定した。

ベースラインからの平均変化は、0.02% STN1013900 群では≤0.15 logMAR 以内、0.04% STN1013900 群では≤0.58 logMAR 以内であった。両群で、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を分析した結果、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 ライン未満であることが示された。

3) 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査は、スクリーニング／適格性確認来院時、1 日目と 8 日目の-0:30、0:30、1:00、2:00、4:00、8:00 及び最終来院時に実施された。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、前房細胞及びフレアは報告されなかった。両群のすべての被験者の水晶体は有水晶体であった。

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4/12並びに0/12であり、0.04% STN1013900群での発現割合はそれぞれ9/12並びに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。

4） 散瞳下眼底検査

散瞳下眼底検査は、スクリーニング／適格性確認来院時と9日目に実施した。

どちらの投与群の被験者にも臨床的に意義のある眼科所見はなかった。

5） C/D比

陥凹乳頭径比は眼底検査中に評価した。9日目に、0.02% STN1013900群（ベースライン及び9日目に0.38 mm）及び0.04% STN1013900群（ベースライン及び9日目に0.38 mm）のいずれの群でも、平均陥凹乳頭径比にベースラインからの変化は認められなかった。

6） 臨床検査

臨床検査評価は、スクリーニング／適格性確認来院時及び9日目に実施した。

化学パラメータは、0.04% STN1013900群で正常範囲外の結果が認められた1例（被験者101-029）を除き、正常範囲内に収まった。9日目にALTはベースラインの22 U/Lから95 U/L（正常範囲0-33）に上昇し、ASTはベースラインの21 U/Lから93 U/L（正常範囲14-34）に上昇した。これらの所見に加え、トリグリセリド及びBUN／クレアチニンもベースラインで異常であった。9日目に、BUN／クレアチニンは異常のままだった（ベースラインで84.8、9日目に105、正常範囲40.4-80.8）。治験責任医師はこれらの値に臨床的に意義があるとは判断せず、これらの所見は有害事象として報告されなかった。

血液学的パラメータは正常範囲内に収まり、両群の治験終了時検査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。

血清化学、血液学、又は尿検査において、いずれの群においても臨床的に意義のある変化は認められなかった。異常な臨床検査値の結果としての有害事象の報告はなかった。

妊娠の可能性のある女性には尿妊娠検査を必要とし、一部の被験者が実施した。本試験において妊娠は報告されなかった。

7） バイタルサイン

心拍数及び血圧は、スクリーニング／適格性確認来院時及び治験期間中の各投与後時点で収集された。ベースライン値は、治験薬の初回投与前の最後の測定値と定義された。8 日目に、ベースラインからの変化及び同日の投与前測定値（-0:30 時間）からの変化が評価された。8 日目の時点で、どちらの群においても、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。

8） 心電図

スクリーニング／適格性確認来院時、1 日目及び 8 日目の-0:30、0:15、0:30、1:00、2:00、3:00、4:00、8:00 の時点で、仰向けで 12 誘導心電図トレースを実施した。

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。

ECG パラメータの断続的な異常（洞性徐脈、右脚ブロック等）が数例で認められたが、その大部分はベースライン時点で既存していた。すべての ECG 異常は心臓専門医と治験責任医師によって評価され、臨床的に意義はないと判断された。

(5) 安全性の結論

- 本試験では、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（TEAE）又は死亡は報告されなかった。
- 有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。
- 本試験における主な TEAE は、軽度かつ非重篤な結膜充血であり、両群のすべての眼で報告された。
- 0.02% STN1013900 群及び 0.04% STN1013900 群のすべての眼における TEAE は、治験薬と関連あり、又は関連があるかもしれないと判断された。
- 眼以外の TEAE は、0.04% STN1013900 群の 1 例に報告され、治験薬と関連なしと判断された。
- 臨床検査値は正常範囲内であり、好ましくない臨床的に意義のある所見は認められなかった。
- バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意義のある所見は認められなかった。

- 臨床的に意義のある所見は、結膜充血と軽度な1件の角膜染色のみであった。いずれの投与群でも、臨床的に意義のある眼底検査所見は認められなかった。

2.7.6.1.2.6 結論

STN1013900点眼液の安全性と有効性は、主に日本人以外の参加者を対象とした複数の臨床試験で評価されている。第二世代の日系アメリカ人での経験は限られているものの、本試験の目的は、日本人の健康志願者におけるSTN1013900点眼液の全身曝露と安全性を評価することであった。

本試験の結果、0.02% STN1013900点眼液又は0.04% STN1013900点眼液を1日1回、8日間各眼に1滴ずつ点眼した後のネタルスジルの全身曝露は測定できないほど低かったことが示された。活性代謝物AR-13503の全身曝露も、0.02% STN1013900群では、評価したすべての時点で測定できないほど低かった。低いが測定可能な活性代謝物AR-13503の血漿中濃度は、1日目に12例中1例、8日目に12例中3例で、0.04% STN1013900点眼液投与後1～3時間で観察された。3つの時点で測定可能な濃度を示したのは2例のみで、薬物動態パラメータの算出が可能であった。これは、ネタルスジルの局所点眼後の全身曝露は限定的であることを示している。

本試験の安全性評価では、日本人被験者がいずれかの濃度のSTN1013900点眼液を1日1回朝に点眼した後、追加の安全性リスクは認められなかったことが示された。治験全体を通じて、ECGパラメータの臨床的に意義のある所見はなかった。本試験で最も多く報告された副作用は結膜充血であった。結膜充血の発現割合は、STN1013900点眼液を夜間に1日1回点眼した過去の臨床試験での報告よりも高かった。

本試験は健康志願者で実施されたが、両群で、眼圧を測定したすべての投与後来院で、平均眼圧のベースラインからの低下が認められた。

結論として、本試験の結果から、日系アメリカ人被験者における点眼後のネタルスジルの全身曝露は低く、STN1013900点眼液（0.02%及び0.04%の両濃度）の1日1回点眼は安全で忍容性が高いことが示された。

2.7.6.2 外国第Ⅰ相単回及び反復投与試験（AR-13324-CS104）（評価資料）

添付資料 5.3.5.1-1

治験の標題:アメリカ国内の日本人／日系アメリカ人の健康被験者を対象として、2濃度のSTN1013900点眼液の安全性を評価する、前向き、二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間試験
治験責任医師:[redacted] 他、計2名
治験実施施設:[redacted] 他、計2医療機関
医学専門家: 該当なし
公表文献: 該当なし

治験期間: 20■ 年■ 月■ 日～20■ 年■ 月■ 日	開発のフェーズ: 第 I 相

2.7.6.2.1 治験方法の概略

2.7.6.2.1.1 目的

STN1013900 点眼液の単回投与及び 1 日 1 回（QD）7 日間反復投与後の眼局所及び全身安全性をプラセボと比較して評価する。

2.7.6.2.1.2 治験方法

本試験は、2 期間、二重遮蔽、無作為化、プラセボ対照、並行群間安全性試験であった。本試験では、18 歳以上の日本人又は 2 世までの日系アメリカ人の健康被験者 25 例を対象として、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液の眼局所及び全身安全性をプラセボと比較した。本試験の第 1 期は単回投与、第 2 期は 7（±2）日間の休薬期間後の 7 日間の QD 投与であった。すべての治験薬（IP）は、両眼（OU）に午前中（午前）に QD 投与した。

本試験への参加に同意した被験者は登録され、-21 日目～-1 日目（来院 1、スクリーニング）、1 日目／第 1 期（来院 2）、1 日目／第 2 期（来院 3）及び 7 日目／第 2 期（来院 4／試験終了）の計 4 回来院した。各被験者の総参加期間は約 9 日間であった。

登録に適格な被験者は、スクリーニング来院（来院 1）及び 1 日目／第 1 期の 8:00 の来院の時点で、すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しなかった。1 日目／第 1 期（来院 2）の適格性評価後、被験者は 0.02% STN1013900 若しくは 0.04% STN1013900 又はプラセボのいずれかを両眼に単回投与する群に 1：1：1 の比（治験実施医療機関で層別化）で無作為に割付けられた。1 日目／第 1 期の来院終了時に、被験者は 1 日目／第 2 期（来院 3）のために 7（±2）日以内に来院するように依頼され、両眼に割付けられた治験薬の単回投与を受けた。1 日目／第 2 期の来院終了時に、被験者は治験薬を渡され、1 日 1 回（8:00）6 日間連続で両眼に投与するよう指示された。7 日目／第 2 期（来院 4／試験終了時来院）に、被験者は治験実施医療機関に来院し、治験実施医療機関のスタッフから治験薬の投与を受けた。各試験来院時に実施した手順は、眼圧（IOP）測定を含む安全性評価であった。試験終了時来院の手順完了後に、被験者は試験を完了した。早期中止した被験者については、7 日目／第 2 期に規定されているすべての検査を含む最終来院を確実に完了させるため、あらゆる努力を払った。

2.7.6.2.1.3 被験者数

計 24 例の被験者（各群 8 例）を登録する計画であった。

【設定根拠】

同様の第 I 相試験で想定される典型的な症例数に基づき設定した。

2.7.6.2.1.4　　診断及び主な組入れ基準

(1)　対象被験者

アメリカ国内の日本人／日系アメリカ人の健康被験者

(2)　選択基準

本試験に参加するためには、被験者はスクリーニング来院時に以下の基準をすべて満たす必要があった。

1. 18 歳以上であること
2. 出生証明書又は家系図により証明された 2 世までの日系人であること。日系人世代を以下のように定義する：第一世代は、日本で生まれアメリカに移住した者、第二世代は、両親が第一世代でありアメリカ人としてアメリカで生まれた者
3. 理想体重（メトロポリタンライフ生命保険会社の「成人の望ましい体重」表に基づく）の 25%以内であること
4. スクリーニングの結果（臨床検査プロファイル、既往歴、12 誘導心電図、身体検査）が臨床的に問題とならないと治験責任医師により判断された医学的に健康な被験者
5. 臨床的に問題とならないと治験責任医師により判断された正常眼（疾患のない眼）が 2 眼ある被験者
6. スクリーニング時及び 1 日目／第 1 期の 8:00 の来院時に各眼の眼圧（IOP）が 12 mmHg 以上 20 mmHg 以下であること
7. 各眼の最高矯正視力（BCVA）が 20/40 以上であること
8. 本試験に関連するあらゆる手順を実施する前に、本試験参加についての同意文書を提出し、本試験のすべての要件を遵守する意思及び能力があること

(3)　除外基準

スクリーニング評価（例、無作為化時）中に以下の基準のいずれかに該当する被験者は、本試験への登録から除外した。

眼科：

1. 緑内障、黄斑変性、臨床的に重大な白内障（原発性又は続発性）を含む慢性又は急性の眼疾患
2. 白内障の手術歴
3. 製剤のいずれかの成分（塩化ベンザルコニウム等）又は局所麻酔薬に対する既知の過敏症
4. 緑内障眼内手術歴又は緑内障レーザー手術歴

5. 屈折矯正手術歴［例、放射状角膜切開術、レーザー屈折矯正角膜切除術（PRK）、レーザー角膜内間質切削形成術（LASIK）等］
6. 登録前 6 ヵ月以内の眼外傷、又は登録前 3 ヵ月以内の眼手術若しくはレーザー治療（例、緑内障又は網膜に対するレーザー治療等）
7. スクリーニング時の眼感染若しくは炎症、嚢胞様黄斑浮腫、臨床的に意義のある眼瞼炎若しくは結膜炎のエビデンス、又は単純ヘルペス角膜炎の既往歴
8. スクリーニング前 30 日以内の種類を問わない眼科用薬の使用（眼乾燥に対する潤滑点眼薬を除く）
9. いずれかの眼の信頼できる圧平眼圧計の使用を妨げる何らかの異常
10. いずれかの眼の中心角膜厚が 620μm を超える
11. 適切な点眼が行えない被験者

全身性：

12. 本試験で必要な複数回の採血を受けることが被験者を危険にさらす可能性のあるスクリーニング来院前 3 ヵ月以内の献血又は著しい失血
13. スクリーニング時の臨床検査における臨床的に重大な異常
14. 本試験に支障を来す可能性のある臨床的に重大な全身疾患（例、コントロール不良の糖尿病、重症筋無力症、肝疾患、腎疾患、心血管障害又は内分泌障害等）
15. スクリーニング前 30 日以内の何らかの介入試験への参加
16. スクリーニング前 30 日以内又は予想される試験期間中に眼圧に影響を及ぼす可能性がある全身薬の変更
17. 妊娠中、授乳中、妊娠を計画中、又は医学的に許容可能な避妊法を使用していない妊娠可能な女性成人女性は、閉経後 1 年以上経過している場合又は不妊手術後 3 ヵ月以上経過している場合を除き、妊娠可能とみなす。妊娠可能なすべての女性は、スクリーニング時の尿妊娠検査が陰性でなければならず、本試験期間中に妊娠する意図があってはならない

2.7.6.2.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：228512

0.04% STN1013900 点眼液：ロット番号：1590815

STN1013900 プラセボ点眼液：ロット番号：273291

(2) 用法・用量

0.02% STN1013900 点眼液：1 回 1 滴、QD（午前：07:30～08:30）、両眼点眼

0.04% STN1013900 点眼液：1 回 1 滴、QD（午前：07:30～08:30）、両眼点眼

STN1013900 プラセボ点眼液：1 回 1 滴、QD（午前：07:30～08:30）、両眼点眼

(3) 投与期間

第 1 期は単回投与とした。

第 2 期は 1 日 1 回 7 日間の単回投与とした。

Confidential

2.7.6.2.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1. Schedule of Events and Procedures

		Period 1				Period 2					
Day/Week/Month	**Screening Day (-1 to -21)**	**Day 1/Period 1**			**Washout (7 ±2 days)**	**Day 1/Period 2**			**Day 7/Period 2**		
Visit	**1**	**2**				**3**			**4**		
		Baseline (08:00)	**1 Hour Post-Dose (09:00)**	**8 Hour Post-Dose (16:00)**		**Pre-Dose (08:00)**	**1 Hour Post-Dose (09:00)**	**8 Hour Post-Dose (16:00)**	**Pre-Dose (08:00)**	**1 Hour Post-Dose (09:00)**	**8 Hour Post-Dose (16:00)**
Informed Consent	X										
Inclusion/Exclusion	X	X									
Demography	X										
Med/Oph History	X	X									
Conmeds	X	X				X			X		
HR/BP	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Urine Pregnancy Test[1]	X									X	
Clin Labs	X		X				X			X	
12-Lead ECG[2]	X	X	X						X	X	
Height/Weight	X										
Physical Exam	X										
Symptoms/AEs[3]	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Visual Acuity	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
IOP	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Biomicroscopy	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Pachymetry[4]	X										
Ophthalmoscopy (dilated)	X			X				X			X
Drop Instillation Eval	X										

Confidential

Study Meds Admin		X[5]				X[5]			X[5]		
Study Meds[6]								D	C		
Study Completed											X

Abbreviations: Med/Oph History = medical/ophthalmic history; Conmeds = concomitant medications; HR/BP = heart rate/blood pressure; Clin Labs = Clinical Labs (Chemistry/Hematology/Urinalysis); Drop Instillation Eval = eye-drop instillation technique evaluation; Study Meds Admin = study medication administration; D = dispense IP; C = collect IP

4. Urine pregnancy test was required for women of childbearing potential.
5. The ECG was performed prior to dosing at 08:00 hours on Visit 2 (Day 1/Period 1) and Visit 4 (Day 7/Period 2).
6. Ocular symptoms: Subjects were queried at each visit "How are you feeling?" and AEs beginning at Visit 2 were documented on the AE form. Additional symptoms reported after screening and before randomization were documented on the medical history form.
7. Pachymetry performed within 1 week prior to screening was acceptable.
8. Dosing was to occur no sooner than 10 minutes after the measurement of IOP and the time of dosing was recorded.
9. Dispensed used kit(s) were collected at each subsequent visit.

Confidential

2.7.6.2.1.7　　併用禁止薬及び併用禁止療法

治験期間中に禁止された薬剤には、以下のものが含まれる。

- あらゆる形態の眼圧下降薬（処方薬又は市販薬）との併用
- 投与経路に関係なく、コルチコステロイドを含む眼科用又は全身用薬剤
- 眼圧に重大な影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用した眼科治療

治験期間中のコンタクトレンズの装用は許容された。ただし、被験者は治験薬点眼の少なくとも 30 分前に外し、点眼後 30 分は装用しないようにすることとした。

2.7.6.2.1.8　　評価項目

（1）　安全性評価項目

登録被験者の両眼における主要安全性測定項目を以下に示す。

- 眼症状／有害事象
- 最高矯正視力
- 細隙灯顕微鏡検査の他覚所見（角膜、結膜、眼瞼、水晶体の評価を含む前眼部検査）
- 散瞳下眼底検査（垂直陥凹乳頭径比測定等）
- 眼圧

全身の安全性評価項目は以下に示す。

- バイタルサイン（心拍数及び血圧）
- 臨床検査の評価（臨床生化学検査、血液学検査及び尿検査等）
- 妊娠検査（妊娠可能な女性）
- 12 誘導心電図 (ECG)

2.7.6.2.1.9　　統計手法

（1）　統計手法の概要

連続変数の評価は、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、及び最大値）を用いて投与及び時点（該当する場合）毎に要約した。カテゴリー変数の評価は、頻度及び割合を用いて投与及び時点（該当する場合）毎に要約した。

すべての測定値を被験者毎に要約した。眼の評価項目は、規定の来院及び測定項目について（来院時の値及びベースラインからの変化量について別々に）、被験者における両眼間の最低スコアを用いて要約し、眼以外の評価項目は被験者毎に要約した。有害事象は被験者毎に要約した。

(2) 解析対象集団

無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者からなる安全性解析対象集団をすべての要約に用いた（無作為化されたすべての被験者を要約した内訳を除く）。投与を受けた被験者の要約を作成した。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

年齢及び性別等の人口統計学的及びベースラインの特性は、必要に応じて連続変数及びカテゴリー変数の記述統計量を用いて要約した。既往歴及び眼科病歴を要約し、一覧にした。

(4) 安全性

有害事象の報告用語を MedDRA のシソーラス用語に当てはめ、データ一覧に示した。治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) は、治験薬の初回投与後に発現したものであり、器官別大分類 (SOC) 及び各 SOC 内の本語 (PT) 毎に頻度及び割合を用いて要約した。治験薬に関連する TEAE についても、重症度毎に同様の要約を示した。有害事象の発現割合を報告する際、SOC 内の事象が発現した被験者及び個々の PT が発現した被験者は 1 回のみカウントした。有害事象は期間毎及び全体で別々に報告した。

眼圧データは、連続変数の統計要約量（ベースラインから各来院までの変化量及び第 2 期の投与前からの変化量）及び離散変数の統計要約量（事前に規定した眼圧カテゴリー及びベースラインからの変化／投与前の第 2 期の眼圧カテゴリーからの変化）を用いて、各来院で投与群毎に要約した。

視力データは、第 2 期来院時の連続変数の要約 (logMAR)（ベースラインから各来院までの変化量及び第 2 期の投与前からの変化量）及び離散変数の要約（ライン数及びベースライン／第 2 期の投与前からの変化が 3 ライン以上悪化した被験者の割合におけるベースラインからの変化及び第 2 期の投与前からの変化）の両方を用いて、各来院時点で投与群毎に要約した。

細隙灯顕微鏡検査及び散瞳下眼底検査の測定値は、離散変数の記述統計量を用いて各測定時点で要約した。

バイタルサインは、ベースラインから各来院時までの変化量及び第 2 期の投与前からの変化量を連続変数の記述統計量を用いて投与群及び来院毎に要約した。

臨床検査結果は、連続変数の要約（ベースラインから各来院までの変化量及び第 2 期については第 2 期の投与前からの変化量）及び離散変数の要約（異常値を示した被験者の頻度及びベースライン又は第 2 期の投与前からのシフトテーブル）の両方を用いて要約した。

2.7.6.2.2 結果の要約

2.7.6.2.2.1 症例の内訳

計 32 例が同意し、スクリーニングを受けた。スクリーニングに合格しなかった被験者は 7 例で、そのうち 5 例は適格基準を満たさず、1 例は同意撤回、1 例は登録上限に達したためであった。

計 25 例が無作為に試験に割付けられ、8 例は 0.02% STN1013900 群、9 例は 0.04% STN1013900 群、8 例はプラセボ群だった。このうち 24 例が試験を完了した（25 例は第 1 期を完了し、24 例は第 2 期を完了した）。0.04% STN1013900 群の 1 例は、同意撤回のため、完了前に試験を中止した（表 2.7.6.2-2）。

表 2.7.6.2-2. Summary of Subject Disposition (Randomized Subjects)

	0.02% STN1013900QD (N=8) n (%)	0.04% STN1013900 QD (N=9) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
Overall			
Number of Randomized Subjects	8	9	8
Analysis Population			
Safety Population	8 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)
Overall Study Completion			
Completed	8 (100.0)	8 (88.9)	8 (100.0)
Discontinued	0	1 (11.1)	0
Missing	0	0	0
Primary Reason for Study Discontinuation			
Adverse Event	0	0	0
Withdrawal of Consent	0	1 (11.1)	0
Non-Compliant	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Disallowed Concurrent Medication	0	0	0
Investigator Decision	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Period 1 Period 1 Completion			
Completed	8 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)
Discontinued	0	0	0
Missing	0	0	0
Period 2 Period 2 Completion			
Completed	8 (100.0)	8 (88.9)	8 (100.0)
Discontinued	0	1 (11.1) [1]	0
Missing	0	0	0
Primary Reason for Study Discontinuation in Period 2			
Adverse Event	0	0	0
Withdrawal of Consent	0	1 (11.1)	0
Non-Compliant	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Disallowed Concurrent Medication	0	0	0

Confidential

	0.02% STN1013900QD (N=8) n (%)	0.04% STN1013900 QD (N=9) n (%)	Placebo (N=8) n (%)
Investigator Decision	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0

[1] Subject 102-010 administered the first dose and had the last visit 7 days after the first dose, but the subject did not administer any Period 2 treatment. This subject was considered as discontinuation in Period 2, but included in the safety analysis. Percentages are based on the number of randomized subjects in the given treatment group.
Source: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.1.1

2.7.6.2.2.2 解析対象集団

本試験で解析された解析対象集団は、安全性解析対象集団のみであった。無作為化され投与されたすべての被験者は、安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.2.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性の概要を表 2.7.6.2-3 に示した。

0.02% STN1013900、0.04% STN1013900、プラセボの各群は、それぞれ男性（12.5%、22.2%、25.0%）よりも女性（87.5%、77.8%、75.0%）が多く登録された。0.04% STN1013900（45.7 歳）群及びプラセボ（46.9 歳）群の平均年齢は、0.02% STN1013900（52.8 歳）群と比較してわずかに低かった。0.02% STN1013900 群の被験者は全員が日本人第一世代であったのに対し、0.04% STN1013900 群の被験者の 33.3%（9 例中 3 例）とプラセボ群の被験者の 12.5%（8 例中 1 例）は日本人第二世代であった。ベースライン特性は 3 群間で類似していた。

表 2.7.6.2-3. Demographics and Baseline Characteristics (Safety Population)

	0.02% STN1013900 QD (N=8)	0.04% STN1013900 QD (N=9)	Placebo (N=8)	All Subjects (N=25)
Sex - n (%)				
Male	1 (12.5)	2 (22.2)	2 (25.0)	5 (20.0)
Female	7 (87.5)	7 (77.8)	6 (75.0)	20 (80.0)
Age (Years)				
n	8	9	8	25
Mean	52.8	45.7	46.9	48.3
SD	10.93	12.98	11.67	11.86
Median	55.0	50.0	52.0	52.0
Range (Min, Max)	(31, 69)	(22, 58)	(29, 58)	(22, 69)
Age (Years), n (%)				
< 65	7 (87.5)	9 (100.0)	8 (100.0)	24 (96.0)
>= 65	1 (12.5)	0	0	1 (4.0)
Japanese Ethnicity, n (%)				
first Generation	8 (100.0)	6 (66.7)	7 (87.5)	21 (84.0)
second Generation	0	3 (33.3)	1 (12.5)	4 (16.0)
Baseline Height (cm)				

Confidential

	0.02% STN1013900 QD (N=8)	0.04% STN1013900 QD (N=9)	Placebo (N=8)	All Subjects (N=25)
n	8	9	8	25
Mean	162.21	163.97	163.39	163.22
SD	5.938	5.909	9.275	6.897
Median	162.56	161.80	163.32	162.56
Range (Min, Max)	(149.9, 169.9)	(157.5, 175.3)	(149.9, 180.3)	(149.9, 180.3)
Baseline Weight (kg)				
n	8	9	8	25
Mean	64.55	61.66	62.27	62.78
SD	16.418	9.340	12.529	12.453
Median	68.04	60.33	59.33	60.33
Range (Min, Max)	(39.9, 85.3)	(46.7, 75.9)	(50.8, 90.7)	(39.9, 90.7)
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	8	9	8	25
Mean	24.34	22.93	23.16	23.45
SD	5.309	3.320	2.551	3.767
Median	25.43	21.97	23.27	23.30
Range (Min, Max)	(17.7, 29.6)	(18.8, 29.4)	(19.8, 27.9)	(17.7, 29.6)
Central Corneal Thickness (μm)				
n	8	9	8	25
Mean	532.9	545.4	556.1	544.8
SD	23.58	39.55	29.51	32.05
Median	530.3	552.5	560.0	551.5
Range (Min, Max)	(501, 566)	(469, 599)	(507, 602)	(469, 602)

Abbreviations: BMI = Body Mass Index.
Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in the given treatment group. The worst baseline central corneal thickness (lower value) between eyes within a subject is used.
Source: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.1.2

2.7.6.2.2.4 安全性

(1) 有害事象の簡潔な要約

表 2.7.6.2-4 に本試験における TEAE の全体的な要約を示した。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。

表 2.7.6.2-4. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group (Safety Population)

	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)
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

(2) 有害事象の表示

1) 投与中に発現した眼の有害事象

第 1 期で最も多い眼の TEAE は、結膜充血（0.02% STN1013900 群、0.04% STN1013900 群、プラセボ群でそれぞれ 7 例、9 例、5 例）、流涙増加（0.02% STN1013900 群で 1 例、0.04% STN1013900 群で 1 例）、及びプラセボ群でのみ 4 例に報告された角膜生体染色であった。

第 2 期で最も多い眼の TEAE は、結膜充血（0.02% STN1013900 群、0.04% STN1013900 群、プラセボ群でそれぞれ 4 例、4 例、1 例）だった。角膜生体染色は、0.02% STN1013900 及び 0.04%

STN1013900 群でのみ観察された（各群 1 例）。全投与群において眼の TEAE が発現した。0.02% STN1013900 群では眼そう痒症と流涙増加が報告され、0.04% STN1013900 群では霧視が報告され、プラセボ群では異物感と網膜出血が報告された。

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、次いで角膜生体染色と流涙増加であった（表 2.7.6.2-5）。

表 2.7.6.2-5. Number and Percentage of Subjects with Ocular Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

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
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; Listing 16.2.7.1

2) 投与中に発現した眼以外の有害事象

全身性の TEAE は全投与群で報告され、各投与群で 1PT あたり 1 件を超えるものはなかった（表 2.7.6.2-6）。心電図上の有害事象は STN1013900 群では報告されなかったが、プラセボ群では ST 部分下降が 1 件、T 波逆転が 1 件報告された。

表 2.7.6.2-6. Number and Percentage of Subjects with Non-Ocular Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

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)
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; Listing 16.2.7.1

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

重篤な TEAE は認められず、死亡の報告はなかった。また、試験の中止に至った TEAE はなかった。

(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

1) 眼圧

スクリーニング時、第 1 期の 1 日目、第 2 期の 1 日目及び 7 日目のすべての時点（8:00、9:00、16:00）に両眼の眼圧を測定した。

右眼

第 1 期では、単回投与後、両 STN1013900 群でベースラインからの眼圧低下が見られ、その程度は、プラセボ群（-1.19 ～ -1.25 mmHg）と比較して、0.04% STN1013900 群（-1.39 ～-3.39 mmHg）及び 0.02% STN1013900 群（-0.88～ -2.19 mmHg）で大きかった。第 2 期投与前から投与後の変化は、0.04% STN1013900 群（-2.38～ -5.50 mmHg）、0.02% STN1013900 群（-0.75 ～-2.75 mmHg）及びプラセボ群（-0.31～-1.25 mmHg) の各群で同様の結果が示された。

全体として、右眼の結果では、両 STN1013900 群でベースラインからの眼圧の低下が見られ、投与後のすべての時点において、0.04% STN1013900 群でベースラインからの眼圧の低下がより大きくなった（表 2.7.6.2-7）。ベースラインからの眼圧の最大低下は、0.04% STN1013900 群では第 2 期 7 日目、投与後 8 時間で -5.50 mmHg であった。0.02% STN1013900 群では第 2 期 7 日目、投与後 1 時間で -3.81 mmHg、プラセボ群では第 2 期 7 日目、投与後 8 時間で -2.00 mmHg であった。

左眼

第 1 期の STN1013900 単回投与後、左眼のベースラインからの眼圧低下は、0.04% STN1013900 群（-1.78～-3.50 mmHg）の方が、0.02% STN1013900 群（-0.06～-0.94 mmHg）及びプラセボ群（-0.44～ -1.00 mmHg）よりも顕著であった。第 2 期の投与前から投与後の眼圧低下は、0.04% STN1013900 群（-2.38 ～-5.63 mmHg）及び 0.02% STN1013900 群（-0.81 ～-2.56 mmHg）の方が、プラセボ群（-0.06～-1.13 mmHg）よりも顕著であった。

全体として、左眼の結果は右眼と同様で、プラセボ群（-0.44～-1.69 mmHg）と比較して、0.04% STN1013900 群（-1.78 ～-5.88 mmHg）及び 0.02% STN1013900 群（-0.06～-2.75 mmHg）では、投与後の各時点におけるベースラインからの眼圧低下がより顕著であった（表 2.7.6.2-7）。

ベースラインからの眼圧低下が最も大きかったのは、0.04% STN1013900 群では第 2 期 7 日目、投与後 8 時間で-5.88 mmHg だった。0.02% STN1013900 群では第 2 期 7 日目、投与後 1 時間で -2.75 mmHg であった。プラセボ群では、第 2 期 7 日目、投与後 1 時間後に-1.69 mmHg であった（表 2.7.6.2-7）。

表 2.7.6.2-7. Mean and Mean Change from Baseline in Intraocular Pressure (mmHg) in Right and Left Eyes by Visit (Safety Population)

	0.02% STN1013900 QD N=8				0.04% STN1013900 QD N=9				Placebo N=8			
	Actual		Change from Baseline		Actual		Change from Baseline		Actual		Change from Baseline	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
V1: Screening												
n	8				9				8			
Mean	14.94	16.13			16.06	16.00			15.00	14.88		
SD	1.898	2.083			2.022	1.677			2.659	2.460		
Median	15.25	16.50			16.00	15.50			14.50	14.00		
Min	12.5	13.0			14.0	14.0			12.5	13.0		
Max	18.0	19.5			19.5	20.0			19.5	19.5		
V2.0: Day 1/P1, Pre-Dose (08:00)												
n	8				9				8			
Mean	15.56	15.75			16.11	16.11			15.81	16.19		
SD	2.625	2.299			2.147	2.088			1.963	1.889		
Median	15.25	15.75			16.50	16.00			16.00	16.25		
Min	12.0	13.0			12.5	13.0			12.5	13.0		
Max	19.5	19.0			19.5	19.5			18.0	19.0		
Baseline												
n	8				9				8			
Mean	15.56	15.75			16.11	16.11			15.81	16.19		
SD	2.625	2.299			2.147	2.088			1.963	1.889		
Median	15.25	15.75			16.50	16.00			16.00	16.25		
Min	12.0	13.0			12.5	13.0			12.5	13.0		
Max	19.5	19.0			19.5	19.5			18.0	19.0		
V2.1: Day 1/P1, 1 Hour Post-Dose (09:00)												
n	8		8		9		9		8		8	
Mean	14.69	15.69	-0.88	-0.06	14.72	14.33	-1.39	-1.78	14.56	15.75	-1.25	-0.44
SD	3.545	2.314	1.188	1.116	2.002	2.046	1.616	1.603	2.078	2.204	1.512	1.400
Median	13.25	15.00	-1.25	-0.25	14.0	14.00	-1.00	-1.00	14.00	15.75	-0.75	-0.75
Min	11.0	11.5	-2.0	-1.5	12.5	12.0	-3.5	-4.0	12.0	12.5	-4.5	-2.0
Max	20.0	19.0	0.5	2.0	18.5	18.0	0.5	0.0	17.5	18.0	0.5	2.0
V2.2: Day 1/P1, 8 Hours Post-Dose (16:00)												
n	8		8		9		9		8		8	
Mean	13.38	14.81	-2.19	-0.94	12.72	12.61	-3.39	-3.50	14.63	15.19	-1.19	-1.00
SD	2.475	2.329	1.308	1.782	2.717	1.949	2.713	1.837	1.847	1.361	1.280	1.225
Median	12.50	14.00	-2.00	-0.50	12.50	12.00	-4.00	-3.50	15.25	15.00	-1.50	-1.00
Min	11.0	13.0	-4.0	-3.0	10.0	10.5	-7.5	-6.0	11.5	13.5	-2.5	-3.0
Max	17.5	19.0	0.5	2.0	18.0	16.0	0.5	-1.0	16.5	17.0	1.0	1.0
V3.0: Day 1/P2, Pre-Dose (08:00)												
n	8		8		8		8		8		8	
Mean	14.50	15.56	-1.06	-0.19	16.19	16.13	0.00	-0.25	15.06	15.63	-0.75	-0.56
SD	2.283	2.485	1.741	1.731	2.478	2.151	1.512	1.512	3.029	2.669	2.739	2.243

Confidential

	0.02% STN1013900 QD N=8				0.04% STN1013900 QD N=9				Placebo N=8			
	Actual		Change from Baseline		Actual		Change from Baseline		Actual		Change from Baseline	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
Median	14.00	14.75	-0.50	0.00	16.00	16.00	0.00	-0.50	15.50	14.75	0.00	-0.75
Min	12.5	13.0	-3.5	-3.0	13.0	13.5	-3.0	-2.5	11.0	12.5	-5.0	-4.5
Max	19.5	20.0	1.0	2.5	19.5	19.5	2.5	2.5	19.5	20.0	2.0	3.0
V3.1: Day 1/P2, 1 Hour Post-Dose (09:00)												
n	8		8		8		8		8		8	
Mean	13.75	14.75	-1.81	-1.00	13.81	13.75	-2.38	-2.63	14.69	15.06	-1.13	-1.13
SD	1.753	1.753	1.223	1.813	2.419	2.236	2.656	2.357	2.725	2.625	2.264	2.372
Median	13.50	14.00	-1.75	-0.75	13.25	13.75	-3.00	-2.75	14.00	14.50	-0.75	-1.00
Min	11.0	13.0	-4.5	-4.0	11.0	11.0	-6.5	-5.0	11.5	12.0	-5.0	-5.0
Max	17.0	17.5	-0.5	1.0	18.0	18.0	1.0	1.5	19.0	19.5	1.5	2.5
V3.2: Day 1/P2, 8 Hours Post-Dose (16:00)												
n	8		8		8		8		8		8	
Mean	13.56	14.06	-2.00	-1.69	12.81	12.31	-3.38	-4.06	14.75	15.13	-1.06	-1.06
SD	2.678	3.122	1.890	2.419	1.999	1.557	1.978	1.678	2.619	1.664	2.570	1.917
Median	13.00	13.25	-2.00	-1.50	13.00	12.50	-3.50	-4.75	15.25	15.75	-1.25	-0.75
Min	10.5	10.0	-5.5	-5.5	9.5	10.0	-6.0	-5.5	9.0	12.0	-5.5	-4.0
Max	17.5	19.0	1.0	1.5	16.0	14.0	-0.5	-1.5	18.0	17.0	2.5	1.0
V4.0: Day 7/P2, Pre-Dose (08:00)												
n	8		8		8		8		8		8	
Mean	12.75	13.88	-2.81	-1.88	11.94	11.88	4.25	-4.50	15.25	15.63	-0.56	-0.56
SD	2.360	2.602	1.945	1.529	1.761	2.518	1.927	1.512	2.803	2.629	2.382	1.522
Median	12.50	14.00	-2.25	-1.50	11.50	11.50	-4.50	-4.50	15.75	15.25	-0.50	-0.50
Min	10.0	10.0	-7.0	-5.0	9.5	8.5	-7.0	-7.0	12.0	12.0	-4.5	-3.5
Max	17.0	17.5	-1.0	0.0	14.5	16.0	-1.0	-2.0	20.0	20.0	3.0	1.0
V4.1: Day 7/P2, 1 Hour Post-Dose (09:00)												
n	8		8		8		8		8		8	
Mean	11.75	13.00	-3.81	-2.75	11.00	10.75	-5.19	-5.63	14.19	14.50	-1.63	-1.69
SD	2.686	2.712	1.646	1.711	2.220	1.890	2.975	1.598	2.725	2.563	2.326	2.086
Median	11.25	12.50	-3.75	-2.50	10.00	10.00	-5.50	-5.75	14.00	13.75	-0.75	-2.00
Min	8.0	10.0	-6.0	-6.0	8.0	9.0	-9.5	-8.0	10.0	12.0	-4.5	-4.0
Max	15.5	17.0	-1.0	-1.0	14.0	14.0	0.0	-3.5	17.5	18.5	1.0	1.5
V4.2: Day 7/P2, 8 Hours Post-Dose (16:00)												
n	8		8		8		8		8		8	
Mean	12.75	13.31	-2.81	-2.44	10.69	10.50	-5.50	-5.88	13.81	15.56	-2.00	-0.63
SD	2.478	2.672	2.492	1.294	2.390	2.252	2.138	1.188	3.206	2.470	3.094	2.446
Median	12.25	14.0	-2.75	-2.50	10.75	10.00	-5.75	-5.75	13.25	15.25	-1.50	0.50
Min	10.0	9.5	-7.0	-4.5	8.0	8.0	-8.5	-7.5	10.0	12.0	-7.5	-6.0
Max	16.0	16.0	0.0	0.0	15.5	15.0	-1.5	-4.5	18.0	20.0	2.0	1.5

Abbreviations: P1 = Period 1, P2 = Period 2.

Note: Baseline refers to the last measurement prior to the first dose of study medication. The worst IOP (higher value) between eyes within a subject for the given visit/time point is used.

Source: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.9.1.98 and Table 14.3.9.1.99

Confidential

2) 視力

最高矯正視力は、スクリーニング時及び第1期の1日目、第2期の1日目及び7日目のすべての時点（8:00、9:00、及び16:00）にETDRSチャート又は同等のチャートを使用して測定された。

0.02% STN1013900群では、投与後の平均最高矯正視力のベースラインからの変化は、+0.008から-0.045 logMARの範囲であった。投与後のすべての時点における、0.04% STN1013900群の平均最高矯正視力のベースラインからの変化は、-0.002から-0.027 logMAR、プラセボ群の平均最高矯正視力のベースラインからの変化は、-0.025から-0.055 logMARであった。

治験期間中、3ライン以上のlogMAR最高矯正視力の低下はなかった。

すべての投与群の大多数において、ベースライン又は第2期投与前からのlogMAR最高矯正視力の変化は1ライン未満だった。0.04% STN1013900群の2例は、第1期のベースラインからlogMAR最高矯正視力が1～2ライン低下した。第2期では、0.04% STN1013900群の1例及びプラセボ群の1例が、投与後来院時にベースラインから最高矯正視力が一時的に2ライン低下したが、両被験者の最高矯正視力は来院時に臨床的に正常範囲内（それぞれ0.12及び0.22 logMAR）であった。

3) 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査は、スクリーニング時、第1期の1日目、第2期の1日目及び7日目のすべての時点（8:00、9:00、16:00）に実施された。

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。

以下に投与群及び来院別の結膜充血スコアの一覧を示した（表2.7.6.2-8）。

表 2.7.6.2-8. Conjunctival Hyperemia Scores, by Treatment Group and Visit (Safety Population)

	0.02% STN1013900 QD N=8	0.04% STN1013900 QD N=9	Placebo N=8
Conjunctiva Hyperemia	**N (%)**	**N (%)**	**N (%)**
V1: Screening			
0	8 (100.0)	6 (66.7)	8 (100.0)
+1	0	3 (33.3)	0
+2	0	0	0
+3	0	0	0
Clinically Significant	0	0	0

	0.02% STN1013900 QD N=8	0.04% STN1013900 QD N=9	Placebo N=8
V2.0: Day 1/P1, Pre-Dose (08:00)			
0	6 (75.0)	6 (66.7)	8 (100.0)
+1	2 (25.0)	3 (33.3)	0
+2	0	0	0
+3	0	0	0
Clinically Significant	0	0	0
V2.1: Day 1/P1, 1 Hour Post-Dose (09:00)			
0	4 (50.0)	0	7 (87.5)
+1	3 (37.5)	7 (77.8)	1 (12.5)
+2	1 (12.5)	2 (22.2)	0
+3	0	0	0
Clinically Significant	2 (25.0)	8 (88.9)	1 (12.5)
V2.2: Day 1/P1, 8 Hours Post-Dose (16:00)			
0	1 (12.5)	0	8 (100.0)
+1	6 (75.0)	4 (44.4)	0
+2	1 (12.5)	5 (55.6)	0
+3	0	0	0
Clinically Significant	6 (75.0)	9 (100.0)	0
V3.0: Day 1/P2, Pre-Dose (08:00)			
0	7 (87.5)	6 (75.0)	8 (100.0)
+1	1 (12.5)	2 (25.0)	0
+2	0	0	0
+3	0	0	0
Clinically Significant	0	0	0
V3.1: Day 1/P2, 1 Hour Post-Dose (09:00)			
0	6 (75.0)	0	8 (100.0)
+1	1 (12.5)	6 (75.0)	0
+2	1 (12.5)	2 (25.0)	0
+3	0	0	0
Clinically Significant	2 (25.0)	8 (100.0)	0
V3.2: Day 1/P2, 8 Hours Post-Dose (16:00)			
0	1 (12.5)	0	8 (100.0)
+1	6 (75.0)	6 (75.0)	0
+2	1 (12.5)	2 (25.0)	0
+3	0	0	0
Clinically Significant	7 (87.5)	8 (100.0)	0
V4.0: Day 7/P2, Pre-Dose (08:00)			
0	5 (62.5)	3 (37.5)	7 (87.5)
+1	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (12.5)
+2	1 (12.5)	2 (25.0)	0
+3	0	0	0
Clinically Significant	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)
V4.1: Day 7/P2, 1 Hour Post-Dose (09:00)			
0	1 (12.5)	1 (12.5)	7 (87.5)

	0.02% STN1013900 QD N=8	0.04% STN1013900 QD N=9	Placebo N=8
+1	6 (75.0)	4 (50.0)	1 (12.5)
+2	1 (12.5)	3 (37.5)	0
+3	0	0	0
Clinically Significant	6 (75.0)	7 (87.5)	1 (12.5)
V4.2: Day 7/P2, 8 Hours Post-Dose (16:00)			
0	1 (12.5)	1 (12.5)	7 (87.5)
+1	7 87.5)	4 (50.0)	1 (12.5)
+2	0	3 (37.5)	0
+3	0	0	0
Clinically Significant	5 (62.5)	7 (87.5)	1 (12.5)

Abbreviations: P1 = Period 1, P2 = Period 2.
Note: The worst value between eyes within a subject for the given visit and the measure is used. Percentages are based on the number of subjects in the given treatment group with non-missing assessments at the visit.
Conjunctiva Hyperemia Scores:
None (0) = Normal. Appears white with a small number of conjunctival blood vessels easily observed.
Mild (+1) = Prominent, pinkish-red color of both the bulbar and palpebral conjunctiva;
Moderate (+2) = Bright, scarlet red color of the bulbar and palpebral conjunctiva
Severe (+3) = "Beefy Red" with petechiae --- Dark red bulbar and palpebral conjunctiva with evidence of subconjunctival hemorrhage
Source: 添付資料 5.3.5.1-1 Table 14.3.4.1

4) 散瞳下眼底検査

散瞳下眼底検査は、スクリーニング時、第 1 期の 1 日目、第 2 期の 1 日目及び 7 日目の投与後 8 時間（16:00 時点）に実施された。

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。

5) C/D 比

眼底検査中に陥凹乳頭径比を評価した。0.02% STN1013900 群においてのみ、ベースラインからの C/D 比のわずかな変化 (-0.013 mm) が第 1 期の 1 日目に報告された。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。

6) バイタルサイン

バイタルサインは、スクリーニング時、第 1 期の 1 日目、第 2 期の 1 日目及び 7 日目のすべての時点（8:00、9:00、16:00）に測定された。

ベースラインからの変化は、どの投与群においても、収縮期血圧と拡張期血圧（SBP、DBP）の平均値が 13 mmHg 未満、心拍数（HR）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。本試験では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。

7） 心電図

12 誘導心電図は、スクリーニング時及び第 1 期の 1 日目、第 2 期の 7 日目の 8:00 及び 9:00 の時点で実施された。

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 9:00 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 TEAE として報告され、重症度は軽度で治験薬との関連はおそらくなしと判断された。両方の TEAE は後遺症なく回復した。

8） 臨床検査

臨床検査は、スクリーニング時、第 1 期の 1 日目、第 2 期 1 日目及び 7 日目の投与後 1 時間の午前 9:00 時点に実施された。血清化学、血液学及び尿検査の平均パラメータは、試験終了時の検査で基準範囲内にとどまり、ベースラインからの変化はわずかだった。血清化学、血液学及び尿検査の個々の症例の変化は、各投与群の被験者において同程度発生したが、臨床的な意義はなかった。個々の基準値範囲外の検査結果は治験責任医師によって臨床的な意義はないと判断され、異常な検査結果による有害事象は報告されなかった。

妊娠可能な女性には尿妊娠検査が必要で、本試験の対象の女性集団の 50%を占めていた。本試験では妊娠は報告されなかった。

(5) 安全性の結論

本試験に参加した日系 2 世までの健康被験者において、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液は安全で、忍容性は良好であった。

- いずれの投与群でも重篤な TEAE は認められず、死亡の報告はなかった。
- 治験薬の投与中止、又は被験者の試験中止に至った TEAE はなかった。

- STN1013900 群で報告されたすべての TEAE は、いずれも軽度であり、治験薬と関連のない角膜生体染色の 1 例（0.04% STN1013900 投与群、重度、本試験期間中に回復）を除き、回復した。
- 心電図異常の TEAE が 2 件報告されたが、いずれもプラセボ群での発現であり、後遺症なく回復した。
- 最も高頻度に報告された TEAE は結膜充血であったが、STN1013900 の血管拡張作用を考慮すると予測されたものであった。
- 3 ライン以上の最高矯正視力の低下はなかった。2 例で一時的な 2 ラインの最高矯正視力の低下が認められ、1 例は 0.04% STN1013900 投与群、1 例はプラセボ群であった。
- 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。
- プラセボ群では、眼底検査の異常所見である網膜点状出血の TEAE が 1 例で認められた。
- バイタルサインに、ベースラインからの有意な変化は認められなかった。
- 臨床検査値の評価は、STN1013900 群とプラセボ群で同様であった。
- 全体として、安全性プロファイルは、STN1013900 の単回投与後と反復投与後で類似していた。

2.7.6.2.2.5 結論

本試験の目的は、2 世代以内の日本人の健康志願者を対象に、STN1013900 点眼液の 2 濃度（0.02% 及び 0.04%）を 7 日間にわたって単回投与又は 7 日間にわたって 1 日 1 回投与した後の眼及び全身の安全性をプラセボと比較して評価し、日本での STN1013900 のその後の臨床試験の用量選択決定に役立てることであった。

健康志願者を対象とした本安全性試験では有効性は評価されなかったが、0.02% STN1013900 又は 0.04% STN1013900 点眼液を点眼した被験者は、2 つの治験期間中に平均眼圧が一貫して低下し、また 0.04% STN1013900 群の方が眼圧下降作用が大きかったことが示された。

2 つの投与濃度は、許容可能な安全性プロファイルを示した。結膜充血は最も頻繁に報告された有害事象であるが、STN1013900 の血管拡張作用から考慮すると、重症度は通常軽度の治験薬関連作用であると予測される。

結膜充血以外の眼の有害事象はほとんど報告されなかった。さらに、本試験では、治験薬に関連する全身の有害事象は認められなかった。これは、ネタルスジルの全身曝露が低いという以前の報告と一致してる。

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、日本人の健康志願者において安全で、忍容性は良好であった。

2.7.6.3 国内第Ⅱ相用量設定試験（AR-13324-CS208）（評価資料）

添付資料 5.3.5.1-2

治験の標題: 日本人の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした、STN1013900 点眼液の安全性、眼圧下降作用及び臨床使用時の至適濃度を評価する前向き、二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験	
治験責任医師: [redacted] 他、計 25 名	
治験実施施設: [redacted] 他、計 25 医療機関	
医学専門家: 該当なし	
公表文献: 該当なし	
治験期間: 2019 年 3 月 19 日～2019 年 9 月 19 日	開発のフェーズ: 第Ⅱ相

2.7.6.3.1 治験方法の概略

2.7.6.3.1.1 目的

- STN1013900 点眼液の眼圧下降作用を、プラセボと比較して 28 日間評価する
- STN1013900 点眼液の眼局所及び全身安全性を、プラセボと比較して 28 日間評価する

2.7.6.3.1.2 治験方法

本試験は、28 日間の投与期間にわたり 3 濃度（0.01%、0.02%及び 0.04%）の STN1013900 点眼液の眼圧 (IOP) 下降作用を評価する前向き、二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間、有効性及び安全性試験であった。

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

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

すべての治験薬は、投与後 1 日から 28 日の夜（来院 6／投与後 4 週の最終来院前日の夜）まで、20:00～22:00 の間に両眼 (OU) に 1 日 1 回 (QD) 投与された。来院 4～6 の各時点で実施した手順は、安全性及び有効性の測定、並びに眼圧評価であった。来院 4～6（投与後 1 週、2 週、4

週）の 9:00、11:00、16:00 に眼圧を測定した。来院 6（投与後 4 週）の試験手順終了後、被験者は試験を完了した。早期中止した被験者については、来院 6（投与後 4 週）に予定されたすべての検査及び散瞳下眼底検査を含む最終来院が完了していることを確認するよう努めた。

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

2.7.6.3.1.3 被験者数

本試験には計 208 例の被験者が、4 つの投与群のそれぞれに 52 例ずつ登録される計画であった。

【設定根拠】

症例数は、有意水準を 0.05、各時点の共通の標準偏差を 3.5 mmHg、日中平均値の共通の標準偏差を 3.0、各時点間の相関を 0.6 とした両側検定の仮定に基づいて決定した。ITT 解析対象集団において、各群の被験者を 49 例とした場合、投与後 4 週来院時にプラセボ群の試験眼に対して STN1013900（0.01%、0.02%又は 0.04%）の平均日中眼圧値が優越性（2.0 mmHg 以上の差を仮定）を示すための少なくとも 90%の検出力を有すると推定された。約 5%の中止率を考慮し、各群 52 例（計 208 例）の登録を計画した。

2.7.6.3.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象被験者

日本人の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者

(2) 選択基準

1. 20 歳以上であること
2. 両眼の OAG 又は OHT の診断（片眼の OAG 及び対側眼の OHT は許容される）
3. スクリーニング来院時に、投薬時の眼圧 (IOP) が少なくとも片眼について 14 mmHg 以上かつ両眼について 30 mmHg 未満（本基準は未治療例にも適用する）
4. OAG 被験者の眼については、2～7 日間隔での 2 回の適格性確認来院時（9:00）において、試験眼の非投薬時（休薬後）の眼圧が 15 mmHg 以上かつ 35 mmHg 未満。2 回目の適格性確認来院時の 11:00 及び 16:00 の眼圧が（同じ眼で）15 mmHg 以上かつ 35 mmHg 未満
5. OHT 被験者の眼については、2～7 日間隔での 2 回の適格性確認来院時 (9:00) において、非投薬時（休薬後）の眼圧が試験眼で 22 mmHg 以上かつ 35 mmHg 未満。2 回目の適格性確認来院時の 11:00 及び 16:00 の眼圧が（同じ眼で）22 mmHg 以上かつ 35 mmHg 未満

6. Landolt-C チャート又は同等のものを用いて、BCVA が 0.1 以上（ETDRS 視力表で+1.0 logMAR 以上又はスネレン視力表で 20/200 以上）
7. 同意文書に署名し、試験の指示に従う能力とその意思があること

(3) 除外基準

眼科：

1. 本試験の有効性評価項目の解釈又は安全性の評価に支障を来す可能性がある臨床的に重大な眼疾患（例、角膜浮腫、ぶどう膜炎又は重度の乾性角結膜炎）、緑内障による障害が重度なために眼圧下降薬の最長 8 週間の休薬によりさらなる視機能喪失のリスクが考えられるため安全ではないと判断された被験者を含む
2. 偽落屑又は色素散乱の緑内障、閉塞隅角緑内障の既往又は狭隅角（Shaffer 尺度でグレード 2 以下）。注：レーザー周辺虹彩切開術歴は不可とした
3. 適格性確認来院 2 の時点の眼充血スコアが中等度 (+2) 又は重度 (+3)
4. いずれかの眼の緑内障に対する眼内手術歴［選択的レーザー線維柱帯形成術 (SLT) 又はアルゴンレーザー線維柱帯形成術 (ALT) 等］
5. いずれかの眼の屈折矯正手術歴［例、放射状角膜切開術 (RK)、レーザー屈折矯正角膜切除術 (PRK)、レーザー角膜切削形成術 (LASIK)、角膜クロスリンキング］
6. スクリーニング前 6 ヵ月以内の眼外傷、又はスクリーニング前 3 ヵ月以内の眼手術若しくは屈折矯正手術以外のレーザー治療
7. いずれかの眼の感染又は炎症の最近又は現在のエビデンス。いずれかの眼のスクリーニング時の臨床的に重大な眼瞼炎、結膜炎、角膜炎の現在のエビデンス、又は単純ヘルペス若しくは帯状疱疹性角膜炎の既往歴
8. いずれかの眼の角膜の評価に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師が判断した何らかの角膜疾患又は症状
9. いずれかの眼の角膜沈着物又は渦巻き角膜の現在のエビデンス
10. いずれかの眼のスクリーニング前 30 日以内及び試験期間中の種類を問わない眼科用薬の使用。ただし、以下は除外される。a) 眼圧下降薬（提供されたスケジュールに従って休薬しなければならない）、b) 眼瞼スクラブ（スクリーニング前に使用してもよいが、スクリーニング後には使用してはならない）、c) ドライアイ用の潤滑点眼薬（試験期間を通して使用可能）、又は d) 治験責任医師が処方した非ステロイド性アレルギー点眼薬（注：血管収縮薬を含有してはならない）、e) 白内障の薬物治療（スクリーニング前に使用してもよいが、スクリーニング後には使用しないこと）（例、ピレノキシン）、及び f) 局所栄養補助薬（スクリーニング前に使用してもよいが、スクリーニング後には使用しないこと）（例、シアノコバラミン）
11. スクリーニング時に、いずれかの眼の平均中心角膜厚が 620 μm を超える
12. いずれかの眼の信頼できる圧平眼圧計の使用を妨げる何らかの異常（例、円錐角膜）
13. 塩化ベンザルコニウム又は STN1013900 点眼液の添加物に対する既知の過敏症

14. 適切な点眼ができない、又は治験責任医師若しくは治験分担医師による安定して点眼できないとの判断

全身性：

15. 角膜沈着物又は渦巻き角膜を引き起こすことが知られている全身性薬剤［非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、アミオダロン、クロルプロマジン、ヒドロキシクロロキン、タモキシフェン、フェノチアジン等］の現在の使用
16. スクリーニング時の臨床検査における臨床的に重大な異常
17. 本試験の妨げとなる可能性のある臨床的に重要な全身疾患
18. スクリーニング前 30 日以内の何らかの介入試験への参加
19. スクリーニング前 30 日以内又は予想される試験期間中に眼圧に大きな影響を及ぼす可能性のある全身投与薬（副腎皮質ステロイドを含む薬剤等で投与経路は問わない）
20. 妊娠中、授乳中、妊娠を計画中、又は医学的に許容可能な避妊法を使用していない妊娠可能な女性。許容される避妊法には、コンドーム+子宮内避妊器具又はコンドーム+経口ホルモン避妊薬、二重バリア法（例、殺精子ゲル付きコンドーム+ペッサリー）がある。治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間は避妊を継続しなければならない。成人女性は、閉経後 1 年以上経過している場合又は不妊手術後 3 ヵ月以上経過している場合を除き、妊娠可能とみなす。妊娠可能なすべての女性は、スクリーニング時の尿妊娠検査が陰性でなければならず、本試験期間中に妊娠する意図があってはならない

2.7.6.3.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

0.01% STN1013900 点眼液：ロット番号：296941

0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：283471

0.04% STN1013900 点眼液：ロット番号：293781

STN1013900 プラセボ点眼液：ロット番号：273291

(2) 用法・用量

0.01% STN1013900 点眼液：1 回 1 滴、QD（午後、20:00～22:00）、両眼点眼

0.02% STN1013900 点眼液：1 回 1 滴、QD（午後、20:00～22:00）、両眼点眼

0.04% STN1013900 点眼液：1 回 1 滴、QD（午後、20:00～22:00）、両眼点眼

STN1013900 プラセボ点眼液：1 回 1 滴、QD（午後、20:00～22:00）、両眼点眼

(3) 投与期間

28 日間

2.7.6.3.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1. Schedule of Events and Procedures During Treatment Period

						Post Day 1 Treatment								
Day (D)/Week (W)	Screening	Qual. #1	Qual. #2 (Day 1)			W1 (Day 8±2)			W2 (Day 15±3)			W4[1] (Day 29±3)		
Visit	1	2	3.0	3.1	3.2	4.0	4.1	4.2	5.0	5.2	5.2	6.0	6.1	6.2
Hour (XY = XY:00)	--	09	09	11	16	09	11	16	09	11	16	09	11	16
Informed Consent	X													
Inclusion/Exclusion	X	X	X	X	X									
Washout[2]	X													
Demography	X													
Medical/Ophthalmic History	X	X	X											
Concomitant Medications	X	X	X			X			X			X		
HR/BP	X	X	X			X			X			X		
Urine Pregnancy Test[3]	X											X		
Clinical Labs (Chem/Hem/UA)	X[4]											X		
Symptoms/AEs[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NEI VFQ-25 Questionnaire			X											
BCVA	X	X	X			X			X			X		
Contrast Sensitivity			X											
IOP	X	X[6]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biomicroscopy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Gonioscopy[7]/Pachymetry[8]	G/P													
Visual Field[9]	X													
Ophthalmoscopy (Dilated)	X													X
Eye-Drop Instillation Evaluation	X													
Study Medications Dispensed					X									
Study Medications Collected												X[10]		
Study Completed														X

Confidential

Abbreviations: HR/BP = heart rate/blood pressure; Chem/Hem/UA = Chemistry/Hematology/Urinalysis; AE = adverse event; IOP = intraocular pressure.
Early Discontinuation: Visit 6.0 procedures were to be completed plus a dilated ophthalmoscopy examination.
Visit Requirements: IOP measurements were completed at 09:00 (+30 mins), 11:00 (+30 mins) and 16:00 (±30 mins) hours with the exception of the Visit 1 (Screening)

1. For subjects who developed cornea verticillata at visit 4 or visit 5, study procedures for visit 6.0 (Exit Visit) plus dilated ophthalmoscopy were to be completed before entering into the observational period
2. Subjects using ocular hypotensive medications were required to undergo a minimum washout period as described in the protocol.
3. Urine pregnancy test for women of childbearing potential.
4. For subjects who were unable or unwilling to have blood drawn and urine collected for clinical labs at Visit 1 (Screening), the blood and urine sample could be drawn at Visit 2 (Qualification Visit #1) so long as the results of the clinical labs were available for that subject prior to Visit 3 (Qualification Visit #2).
5. Ocular symptoms: Subjects were queried at each visit "How are you feeling?" and treatment emergent AEs beginning at Visit 4 were documented on the AE form if applicable. Additional symptoms reported after screening and before randomization were documented on the medical history form. Adverse events were recorded for every study visit (i.e., at 09:00, 11:00, and 16:00 hours) as needed.
6. Individuals who returned at an Unscheduled Visit within 1 week to re-attempt IOP qualification were required to only re-measure IOP in both eyes.
7. Gonioscopy evaluation up to 3 months prior to randomization was acceptable.
8. Pachymetry within 1 week prior to screening was acceptable.
9. Entry visual field evaluation up to 3 months prior to randomization was acceptable. Visual field collection was to meet the requirement for automated threshold visual field assessment (e.g., 30-2 or 24-2 Humphrey) and reliability.
10. Collection of study medication kit(s) dispensed during the Day 1 visit.

Confidential

2.7.6.3.1.7 併用禁止薬及び併用禁止療法

眼圧に影響を及ぼす可能性のあるコルチコステロイド以外の薬剤を用いた全身療法については、スクリーニング前の 30 日間から治験期間全体を通じて用量及び用法、薬剤が一貫している場合は併用可能とした。

治験期間中のコンタクトレンズの装用については、治験薬点眼の少なくとも 30 分前に外し、点眼後 30 分は装用しない場合は併用可能とした。

併用禁止療法には以下が含まれる：

- すべての眼圧下降薬（処方薬又は市販薬）
- 縮瞳薬
- エピネフリン関連化合物
- 炭酸脱水酵素阻害薬
- αアドレナリン受容体作動薬
- βアドレナリン受容体拮抗薬
- ムスカリン作動薬 （ピロカルピン等）
- プロスタグランジン類を含む点眼薬
- ROCK 阻害薬
- コルチコステロイド含有の点眼薬又は全身投与薬（投与経路を問わない）
- NSAID、アミオダロン、クロルプロマジン、ヒドロキシクロロキン、タモキシフェン、フェノチアジン等、角膜沈着物又は渦巻き角膜を引き起こすことが知られている全身薬

2.7.6.3.1.8 評価項目

(1) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

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

2) 副次評価項目

- 投与後 1 週及び 2 週（それぞれ 8 日目及び 15 日目）の平均日中眼圧
- 投与後の各来院時における平均日中眼圧のベースラインからの平均変化量
- 投与後の各来院時における平均日中眼圧のベースラインからの平均変化率
- 投与後の各時点における平均眼圧

- 投与後の各時点における日中眼圧で調整したベースラインからの平均変化量
- 投与後の各時点における日中眼圧で調整したベースラインからの平均変化率
- 予め規定された平均日中眼圧の平均値、平均変化量及び平均変化率を達成した被験者の割合

(2) 安全性評価項目

1) 主要評価項目

- 眼症状／有害事象
- ベースライン時の VFQ-25
- 最高矯正視力
- ベースライン時の CS 検査
- 細隙灯顕微鏡検査の他覚所見（角膜、結膜、眼瞼、水晶体の評価を含む前眼部検査）
- 散瞳下眼底検査（垂直陥凹乳頭径比測定等）

2) その他の評価項目

- 心拍数、血圧及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を含む）により測定される全身安全性評価
- 妊娠検査（妊娠可能な女性）

2.7.6.3.1.9 統計手法

(1) 解析対象集団

Intent-to-treat (ITT) 解析対象集団は有効性解析の主解析対象集団であり、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（無作為化集団として）であった。

Per protocol (PP) 解析対象集団は、副次的有効性解析対象集団であり、ITT 解析対象集団の部分集団であった。PP 解析対象集団は、治験薬の遮蔽解除前の遮蔽化された評価により、試験の主要評価項目に重大な影響を及ぼす可能性がある重大な治験実施計画書逸脱がないと判断された無作為化された被験者（無作為化集団として）であった。

安全性解析対象集団は、安全性の項目を要約するために用いられ、無作為化後に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（投与集団として）であった。

渦巻き角膜の安全性解析対象集団は、治験期間中に渦巻き角膜が発現した全被験者（投与対象者）を対象に、治験期間中に安全性の項目を要約するため計画されたが、本試験ではこの基準を満たした被験者はいなかったため、本解析は実施しなかった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースライン特性は、ITT 集団を用いて投与群別に要約した。

(3) 有効性

1) 主要評価項目

主要有効性評価項目の主解析では、ITT 解析対象集団を対象に、投与後 4 週の平均日中眼圧を反応、ベースラインの平均日中眼圧を共変量、投与を主要な効果因子とする共分散分析 (ANCOVA) を用い、マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 法により欠測値を補完した。平均日中眼圧 (LS Mean) の差（STN1013900 点眼液–プラセボ）並びに両側 p 値及び 95%信頼区間 (CI) を、0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液について別々に示した。各濃度（0.01%、0.02%、0.04%）の投与後 4 週の差（STN1013900 点眼液–プラセボ）の検定において、両側 p 値が 0.05 未満であり、その点推定値が 0 未満であった場合に、プラセボに対する各濃度の優越性が示されるとした。ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団について、観測データのみ及び欠測値の補完法として LOCF を適用したデータを用いて、結果の頑健性を検証した。

2) 副次評価項目

他の来院時の平均日中眼圧及び投与後の各時点の眼圧の副次的有効性解析には、有効性の主要評価項目と同様の ANCOVA モデルを用いた。ITT 解析対象集団を対象に、投与後の各時点における眼圧の解析について、観測データのみを用い、時間を一致させたベースライン眼圧を共変量とした Mixed Models for Repeated Measures (MMRM) を実施した。このモデルでは、投与群、来院（日）、測定時点（時間）、来院と投与群の交互作用、測定時点と投与の交互作用、来院と測定時点の交互作用を固定効果、被験者を反復測定とし、分散共分散行列には無構造を仮定した。STN1013900 点眼液各群について、平均日中眼圧 (LS Mean) の差（STN1013900 点眼液–プラセボ）、並びに両側 p 値及び 95%信頼区間を示した。

3 つの実薬濃度（0.01%、0.02%及び 0.04%）に対するプラセボの比較について多重性に関する調整は計画しなかった。

(4) 安全性

有害事象は MedDRA/J 21.1 版を用いてコード化した。有害事象の全体的な要約を、以下のカテゴリーについて発現件数及び 1 件以上の事象が発現した被験者の発現割合で示した。

- 治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE)
- 眼の TEAE
- 眼以外の TEAE

- 重篤な TEAE
- 治験薬と関連のある TEAE（治験薬と関連があるかもしれない又は関連ありとして報告されたもの）
- 治験薬と関連のある重篤な TEAE
- 最大重症度別の TEAE
- 治験薬の投与中止に至った TEAE
- 死亡に至った TEAE

以下のカテゴリーについて、器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) 別（複数の事象が発現した被験者について 1 回報告された事象）の TEAE の発現件数及び発現割合、並びに STN1013900 点眼液（0.01%、0.02%及び 0.04%）各群とプラセボ群の間で発現割合を比較した p 値（Fisher の正確検定）を各群別に要約した。

- 眼の TEAE
- 眼以外の TEAE
- 重篤な TEAE
- 治験薬と関連のある TEAE（治験薬と関連があるかもしれない又は関連ありとして報告されたもの）

また、TEAE を SOC、PT 及び最大重症度別に要約した。すべての AE、すべての重篤な有害事象 (SAE) 及び治験薬の投与中止に至った有害事象の被験者一覧を示した。

試験眼及び対側眼の BCVA データについて、各来院時及びベースラインから投与後の各来院時までの変化量について連続記述統計量を用いて要約した。BCVA の被験者リストを示した。

試験眼及び対側眼の細隙灯顕微鏡検査結果について、各来院時で各投与群の発現数及び割合を用いて別々に要約した。地域、所見、来院、時点及び眼（試験眼及び対側眼）別に、ベースラインから 1 グレード以上の重症度の上昇が認められた被験者の数及び割合並びに臨床的に意義のある所見が認められた被験者の数及び割合の要約表を示した。両表において、Fisher の正確検定を用いて、投与群間（虹彩／瞳孔を除く）の発現割合を比較した。結膜充血は、ベースラインからの変化及び来院 1 からの変化を含む連続変数による記述統計量を用いて別々に要約し、2 標本 t 検定及び Wilcoxon 順位和検定で投与群間の差を検定した。細隙灯顕微鏡検査パラメータの結果及びベースラインから+1 単位の増加と定義される基準の変化があった被験者の一覧を示した。

試験眼及び対側眼について、各来院時で散瞳下眼底検査の結果を各投与群の発現数及び割合を用いて要約した。ベースラインからの眼底検査結果のベースラインからのシフトテーブルを、試験眼と対側眼について別々に投与群別に示した。各来院時の試験眼及び対側眼の垂直陥凹乳頭径比、及びベースラインから各来院時までの変化量を記述統計量を用いて要約した。被験者一覧表は、散瞳下眼底検査パラメータ、基準の変化を示した被験者（「正常」から「異常」への変化、又は「異常-臨床的に重要でない」から「異常-臨床的に重要」への変化と定義）、垂直陥凹乳頭

径比、スクリーニング時の垂直陥凹乳頭径比から 0.2 以上増加した被験者について別々に示した。

各来院時のバイタルサイン及びベースラインから投与後の各来院時までの変化量について、変数による記述統計量を用いて要約した。被験者一覧を示した。

各来院時の定量的臨床検査の結果及びベースラインから来院 6 までの変化量について、連続変数による記述統計量を用いて要約した。定性的臨床検査結果は記述統計量を用いて要約した。ベースラインから来院 6 までの変化を記述統計量で示した。血液生化学的検査及び血液学的検査に異常値が認められた被験者の数及び割合を投与群別に要約した。血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査／尿顕微鏡検査の結果をデータ一覧に示し、異常値にフラグを立てた。

各サブスケールのベースラインの VFQ-25 に対する回答に 0 から 100 までのスコアを割り当て、被験者毎に複合スコア（各被験者の全般的健康に関する項目を除くすべてのサブスケールのスコアの平均値と定義）を要約した。ベースラインのコントラスト感度は、眼毎に各空間周波数の記述統計量を用いて投与群別に要約した。

2.7.6.3.2 結果の要約

2.7.6.3.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。

計 237 例が同意し、適格性についてスクリーニングを受けた。本試験では 22 例がスクリーニング脱落し、215 例が割付けられた（0.01% STN1013900 群 55 例 、0.02% STN1013900 群 54 例、0.04% STN1013900 群 51 例、プラセボ群 55 例）。うち 207 例が試験を完了し、8 例が種々の理由で中止した。

表 2.7.6.3-2. Subject Disposition (Randomized Population)

	0.01% STN1013900 N=55 n (%)	0.02% STN1013900 N=55 n (%)	0.04% STN1013900 N=54 n (%)	Placebo N=55 n (%)	All Subjects N=215 n (%)
Number of All Enrolled Subjects	55	54	51	55	215
Analysis Population [1]					
Intent-to-Treat (ITT) Population	55 (100.0)	54 (100.0)	51 (100.0)	55 (100.0)	215 (100.0)
Per Protocol (PP) Population	53 (96.4)	54 (100.0)	51 (100.0)	52 (94.5)	210 (97.7)
Safety Population	55 (100.0)	54 (100.0)	51 (100.0)	55 (100.0)	215 (100.0)
Study Completion					
Completed	54 (98.2)	53 (98.1)	46 (90.2)	54 (98.2)	207 (96.3)
Discontinued	1 (1.8)	1 (1.9)	5 (9.8)	1 (1.8)	8 (3.7)
Reason for Study Discontinuation [2]					
Adverse Event	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (80.0)	0	6 (75.0)

	0.01% STN1013900 N=55 n (%)	0.02% STN1013900 N=55 n (%)	0.04% STN1013900 N=54 n (%)	Placebo N=55 n (%)	All Subjects N=215 n (%)
Withdrawal of Consent	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)
Non-Compliance	0	0	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0	1 (100.0)	1 (12.5)
Disallowed Concurrent Medication	0	0	0	0	0
Investigator Decision	0	0	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Protocol Deviations [3]					
Any Deviations	15 (27.3)	11 (20.4)	10 (19.6)	9 (16.4)	45 (20.9)
Major Deviations	4 (7.3)	1 (1.9)	0	4 (7.3)	9 (4.2)
Minor Deviations	12 (21.8)	11 (20.4)	10 (19.6)	6 (10.9)	39 (18.1)

Note: N in the headers represents the total number of subjects randomized in each treatment group. Percentages are based on the total number of subjects randomized in each treatment group.
[1] For the treatment assignments, ITT includes subjects as Randomized; while Safety and PP include subjects as Treated.
[2] Percentages are based on the total number of discontinuations in each treatment group.
[3] Severities of the deviations were assigned by the Sponsor prior to database lock and unmasking. Subjects with multiple deviations are only counted once in each category.
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.1; Listing 16.2.1.2; 16.2.3.1

2.7.6.3.2.2 解析対象集団

ITT、PP 及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。

2.7.6.3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性の概要を表 2.7.6.3-3 に示した。

人口統計学的及びベースライン特性の分布は、すべての STN1013900 群及びプラセボ群で類似していた。本試験では OAG 被験者の方が OHT 被験者より多かったが、OAG 被験者及び OHT 被験者の分布は両群間で類似していた。

表 2.7.6.3-3. Demographics and Baseline Characteristics by Treatment Group (Intent-to-Treat Population)

	0.01% STN1013900 N=55	0.02% STN1013900 N=54	0.04% STN1013900 N=51	Placebo N=55	All Subjects N=215	p-value[1]
Sex - n (%)						
Male	19 (34.5)	25 (46.3)	24 (47.1)	24 (43.6)	92 (42.8)	0.5305
Female	36 (65.5)	29 (53.7)	27 (52.9)	31 (56.4)	123 (57.2)	
Age (Years)						

Confidential

	0.01% STN1013900 N=55	0.02% STN1013900 N=54	0.04% STN1013900 N=51	Placebo N=55	All Subjects N=215	p-value[1]
n	55	54	51	55	215	0.7216
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	
Age Category - n(%)						
< 65	22 (40.0)	23 (42.6)	28 (54.9)	23 (41.8)	96 (44.7)	0.4117
>= 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)	0.9686
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	0.6178
Mean (SD)	231.3 (206.19)	269.2 (315.39)	262.1 (299.02)	302.2 (286.95)	266.3 (78.72)	
Median	172.0	153.0	169.0	219.0	179.0	
Min, Max	2, 777	7, 1585	1, 1532	6, 1381	1, 1585	
Prior Hypotensive Therapy						
Combination Therapy	9 (16.4)	9 (16.7)	9 (17.6)	11 (20.0)	38 (17.7)	0.8033
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)	32 (62.7)	28 (50.9)	0.4449
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	0.5703
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	0.6707
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	0.5237
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	

	0.01% STN1013900 N=55	0.02% STN1013900 N=54	0.04% STN1013900 N=51	Placebo N=55	All Subjects N=215	p-value[1]
Central Corneal Thickness (µm) at V1: Screening - Study Eye						
n	55	54	51	55	215	0.3329
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	0.2437
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	0.6776
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	0.8264
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	0.2855
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	0.4585
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.
[1] p-values are from tests of differences between treatment groups and are two-sided. Fisher's exact test was used for categorical variables, and one-way analysis of variance was used for continuous variables.
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.1.2; Listings 16.2.4.1, 16.2.4.4, 16.2.4.6, 16.2.4.7, 16.2.5.1, 16.2.6, 16.2.10.3

Confidential

2.7.6.3.2.4 有効性

(1) 主要評価項目

1) 投与後 4 週の平均日中眼圧 (ITT 集団)

表 2.7.6.3-4 に示すように、0.01%、0.02%及び 0.04%の STN1013900 群の平均日中眼圧 (LS Mean) は、投与後 4 週にプラセボ群よりも有意水準 0.05 で統計的に有意に低く (すべての p 値 < 0.0001)、眼圧下降作用において STN1013900 点眼液のプラセボ点眼液に対する優越性が示された。

表 2.7.6.3-4. ANCOVA for Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (mmHg) at Week 4 – MCMC Multiple Imputations (Intent-to-Treat Population)

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

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; CI = Confidence Interval; LS Mean = Least Squares Mean; MCMC = Monte Carlo Markov Chain; SE = Standard Error.
Note: The ANCOVA model has treatment as a factor and baseline diurnal mean as a covariate.
[1] Difference from placebo and two-sided CIs and p-values are based on ANCOVA comparing 0.01%, 0.02%, and 0.04% STN1013900 with Placebo.
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.1, Listing 16.2.6

(2) 副次評価項目

1) 投与後 1 週及び 2 週 (それぞれ 8 日目及び 15 日目) の平均日中眼圧

表 2.7.6.3-5 に示すように、投与後 1 週及び 2 週の平均日中眼圧 (LS Mean) においても、プラセボ群と比較して、0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 群では、有意水準 0.05 で統計的に有意に低かった (いずれも p 値 <0.0001)。

表 2.7.6.3-5. ANCOVA for Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (mmHg) at Weeks 1 and 2 - MCMC Multiple Imputations (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	STN1013900 0.01% N=55	STN1013900 0.02% N=54	STN1013900 0.04% N=51	Placebo N=55
V4: Week 1, Diurnal Mean				
n	55	54	51	55