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

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; CI = Confidence Interval; LS Mean = Least Squares Mean; MCMC = Monte Carlo Markov Chain; SE = Standard Error.
Note: The ANCOVA model has treatment as a factor and baseline diurnal mean as a covariate.
[1] Difference from placebo and two-sided CIs and p-values are based on ANCOVA comparing 0.01%, 0.02%, and 0.04% STN1013900 with Placebo.
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.2, Listing 16.2.6

2) 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

平均日中眼圧の変化量は、来院 3（適格性確認来院 2／1 日目）をベースラインとして評価した。表 2.7.6.3-6 に示すように、投与後の各来院時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量において、プラセボ群と 0.01%、0.02% 及び 0.04% STN1013900 群の群間差、は有意水準 0.05 で統計的に有意だった（すべての p 値 <0.0001）。投与後 4 週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は、0.01%、0.02% 及び 0.04%STN1013900 群及びプラセボ群でそれぞれ - 4.1、- 4.8、- 4.8、- 1.7 mmHg だった。

3) 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

表 2.7.6.3-6 に示すように、投与後の各時点で、プラセボ群と比較して、0.01%、0.02% 及び 0.04% STN1013900 点眼液群では、平均日中眼圧 (LS Mean) のベースラインからの眼圧の大幅な低下が認められた。プラセボとの差は有意水準 0.05 で統計的に有意 (p<0.0001) であり、0.01%、0.02% 及び 0.04% STN1013900 群における最小値はそれぞれ 2.15 mmHg、2.32 mmHg、2.47 mmHg だった。

MCMC 及び LOCF 補完を使用した眼圧のベースラインからの平均変化量の補助分析を実施し、その結果は観測データと一致し、眼圧のベースラインからの平均変化量に欠測データの影響がないことが示唆された。

表 2.7.6.3-6. Mean and Mean Change from Baseline in Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Visit – Observed Data (Intent-to-Treat Population)

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

Confidential

Visit Statistic	STN1013900 0.01% N=55		STN1013900 0.02% N=54		STN1013900 0.04% N=51		Placebo N=55	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
Min, Max	15.0, 27.0		15.0, 26.0		16.0, 33.0		15.0, 33.0	
Diff from Placebo [1]	-0.63		-0.90		-0.22			
95% 2-Sided CI	(-1.97, 0.71)		(-2.25, 0.44)		(-1.67, 1.24)			
p-value	0.3561		0.1869		0.7673			
V3: Qual #2, Day 1,16:00 Hours								
n [2]	55		54		51		55	
Mean (SD)	20.04 (2.538)		19.79 (2.965)		20.40 (3.222)		20.78 (3.982)	
Median	20.00		20.00		20.00		20.00	
Min, Max	15.0, 24.5		15.0, 25.0		15.0, 30.0		15.0, 33.0	
Diff from Placebo [1]	-0.75		-0.99		-0.38			
95% 2-Sided CI	(-2.01, 0.52)		(-2.33, 0.34)		(-1.78, 1.02)			
p-value	0.2443		0.1426		0.5922			
V3: Qual #2, Day 1,Diurnal Mean								
n [2]	55		54		51		55	
Mean (SD)	20.51 (2.836)		20.28 (2.804)		20.75 (3.204)		21.14 (3.702)	
Median	20.33		21.00		20.17		21.00	
Min, Max	15.3, 26.7		15.2, 24.7		15.7, 31.0		15.3, 33.2	
Diff from Placebo [1]	-0.64		-0.86		-0.39			
95% 2-Sided CI	(-1.88, 0.61)		(-2.11, 0.38)		(-1.73, 0.95)			
p-value	0.3138		0.1727		0.5671			
V4: Week 1,09:00 Hours								
n [2]	55	55	54	54	49	49	55	55
Mean (SD)	16.95 (2.895)	-3.93 (2.678)	16.32 (2.727)	-4.40 (2.722)	16.04 (4.001)	-4.88 (2.542)	19.89 (4.637)	-1.53 (2.700)
Median	16.50	-3.00	16.00	-4.00	15.50	-5.00	19.00	-1.50
Min, Max	12.0, 24.0	-15.0, 0.0	9.5, 24.0	-10.0, 0.0	10.0, 31.0	-10.0, 1.0	14.0, 36.0	-8.0, 8.0
Diff from Placebo [1]	-2.94	-2.40	-3.57	-2.87	-3.85	-3.35		
95% 2-Sided CI	(-4.40, -1.48)	(-3.42, -1.38)	(-5.01, -2.12)	(-3.90, -1.84)	(-5.54, -2.16)	(-4.37, -2.33)		
p-value	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V4: Week 1,11:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	48	48	55	55
Mean (SD)	16.04 (2.719)	-4.46 (2.294)	15.71 (2.665)	-4.57 (2.281)	15.68 (4.195)	-5.44 (2.609)	19.76 (3.988)	-1.46 (2.321)
Median	16.00	-4.00	15.50	-4.50	15.00	-5.00	19.00	-1.00

Confidential

Visit Statistic	STN1013900 0.01% N=55		STN1013900 0.02% N=54		STN1013900 0.04% N=51		Placebo N=55	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
Min, Max	11.0, 22.0	-9.0, 1.0	10.0, 22.0	-10.0, 1.0	10.0, 31.0	-10.5, 1.0	14.0, 33.5	-8.0, 5.0
Diff from Placebo [1]	-3.73	-3.00	-4.06	-3.10	-4.09	-3.97		
95% 2-Sided CI	(-5.03, -2.43)	(-3.88, -2.12)	(-5.36, -2.76)	(-3.98, -2.22)	(-5.69, -2.49)	(-4.94, -3.01)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V4: Week 1,16:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	48	48	55	55
Mean (SD)	15.67 (2.739)	-4.31 (2.194)	15.49 (2.993)	-4.24 (2.185)	15.32 (4.065)	-5.13 (2.360)	19.58 (4.108)	-1.20 (2.047)
Median	15.50	-4.00	15.00	-4.00	14.75	-5.00	19.50	-1.00
Min, Max	11.0, 21.0	-10.5, 1.0	8.5, 22.0	-9.0, 0.0	10.0, 29.0	-12.0, -1.0	14.0, 35.5	-8.0, 3.0
Diff from Placebo [1]	-3.92	-3.11	-4.09	-3.04	-4.26	-3.93		
95% 2-Sided CI	(-5.24, -2.59)	(-3.92, -2.31)	(-5.47, -2.72)	(-3.84, -2.23)	(-5.86, -2.66)	(-4.79, -3.06)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V4: Week 1,Diurnal Mean								
n [2]	54	54	53	53	48	48	55	55
Mean (SD)	16.18 (2.568)	-4.24 (2.024)	15.85 (2.673)	-4.36 (2.075)	15.69 (4.014)	-5.14 (2.309)	19.75 (4.059)	-1.40 (1.972)
Median	16.00	-4.00	15.33	-4.33	15.17	-5.00	19.33	-1.00
Min, Max	11.3, 21.7	-9.0, 0.3	9.3, 22.3	-8.7, 0.0	10.0, 30.3	-10.2, 0.3	14.0, 35.0	-7.5, 4.3
Diff from Placebo [1]	-3.57	-2.84	-3.90	-2.97	-4.05	-3.74		
95% 2-Sided CI	(-4.86, -2.28)	(-3.60, -2.09)	(-5.21, -2.58)	(-3.74, -2.20)	(-5.63, -2.47)	(-4.58, -2.91)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V5: Week 2,09:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	48	48	54	54
Mean (SD)	16.27 (2.861)	-4.50 (2.930)	16.19 (2.518)	-4.45 (2.767)	16.20 (4.465)	-4.74 (2.644)	19.20 (3.718)	-2.13 (2.486)
Median	16.25	-4.25	16.00	-4.00	15.00	-5.00	19.25	-2.00
Min, Max	11.0, 23.0	-15.0, 1.0	10.5, 23.0	-14.0, 1.0	10.0, 35.0	-9.5, 5.0	13.0, 33.0	-11.0, 2.0
Diff from Placebo [1]	-2.94	-2.37	-3.02	-2.32	-3.01	-2.61		
95% 2-Sided CI	(-4.20, -1.67)	(-3.41, -1.33)	(-4.23, -1.80)	(-3.33, -1.32)	(-4.61, -1.40)	(-3.62, -1.60)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0003	<0.0001		
V5: Week 2,11:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	48	48	54	54
Mean (SD)	15.56 (2.834)	-4.94 (2.217)	15.39 (2.509)	-4.89 (2.205)	15.59 (4.424)	-5.52 (2.744)	19.37 (3.963)	-1.68 (2.174)
Median	15.00	-5.00	16.00	-5.00	14.25	-6.00	19.25	-1.00

Confidential

Visit Statistic	STN1013900 0.01% N=55		STN1013900 0.02% N=54		STN1013900 0.04% N=51		Placebo N=55	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
Min, Max	10.0, 22.0	-12.0, -1.0	10.5, 23.0	-9.5, 1.0	9.5, 34.0	-13.5, 1.0	13.0, 33.0	-9.0, 2.0
Diff from Placebo [1]	-3.81	-3.26	-3.98	-3.21	-3.78	-3.84		
95% 2-Sided CI	(-5.12, -2.49)	(-4.10, -2.42)	(-5.26, -2.71)	(-4.05, -2.37)	(-5.42, -2.13)	(-4.81, -2.88)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V5: Week 2,16:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	48	48	54	54
Mean (SD)	15.72 (2.782)	-4.26 (2.165)	15.31 (3.251)	-4.42 (2.573)	15.38 (4.048)	-5.07 (2.495)	19.42 (4.090)	-1.16 (2.420)
Median	16.00	-4.50	15.00	-4.50	14.75	-5.00	19.00	-1.00
Min, Max	10.0, 22.0	-8.0, 1.0	9.0, 25.0	-9.0, 1.0	9.0, 29.0	-11.5, 1.0	12.0, 35.0	-6.0, 8.0
Diff from Placebo [1]	-3.69	-3.10	-4.11	-3.26	-4.04	-3.92		
95% 2-Sided CI	(-5.03, -2.36)	(-3.98, -2.23)	(-5.52, -2.69)	(-4.22, -2.30)	(-5.64, -2.44)	(-4.88, -2.95)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V5: Week 2,Diurnal Mean								
n [2]	54	54	53	53	48	48	54	54
Mean (SD)	15.85 (2.703)	-4.56 (2.217)	15.63 (2.573)	-4.58 (2.130)	15.72 (4.190)	-5.11 (2.427)	19.33 (3.702)	-1.65 (1.835)
Median	16.33	-4.58	15.67	-4.67	15.00	-5.33	19.17	-1.17
Min, Max	10.7, 21.3	-10.3, 0.3	10.0, 23.7	-9.0, 0.3	9.5, 32.7	-10.3, 1.7	12.7, 33.7	-8.5, 1.7
Diff from Placebo [1]	-3.48	-2.91	-3.70	-2.93	-3.61	-3.46		
95% 2-Sided CI	(-4.72, -2.24)	(-3.69, -2.13)	(-4.93, -2.48)	(-3.69, -2.17)	(-5.16, -2.06)	(-4.30, -2.62)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
V6: Week 4,09:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	46	46	54	54
Mean (SD)	16.60 (2.675)	-4.17 (2.987)	15.98 (2.739)	-4.66 (2.509)	16.62 (4.782)	-4.49 (2.876)	19.31 (3.637)	-2.02 (2.085)
Median	17.00	-4.00	16.00	-5.00	16.25	-5.00	19.00	-2.00
Min, Max	11.5, 22.0	-16.0, 2.0	10.0, 22.5	-15.0, 0.0	10.0, 37.0	-10.0, 7.0	13.5, 31.5	-9.5, 3.5
Diff from Placebo [1]	-2.71	-2.15	-3.33	-2.64	-2.70	-2.47		
95% 2-Sided CI	(-3.93, -1.49)	(-3.13, -1.17)	(-4.57, -2.10)	(-3.53, -1.76)	(-4.37, -1.02)	(-3.46, -1.48)		
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0019	<0.0001		
V6: Week 4,11:00 Hours								
n [2]	54	54	53	53	46	46	54	54
Mean (SD)	16.35 (2.689)	-4.15 (2.352)	15.25 (2.409)	-5.02 (2.085)	15.99 (4.589)	-5.26 (2.378)	19.45 (4.099)	-1.59 (2.219)
Median	16.50	-4.00	15.00	-5.00	16.00	-5.00	19.00	-1.50

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

Abbreviations: CI = Confidence Interval.

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

[1] 95% 2-sided CI and p-value are based on two-sample t-tests comparing 0.01%, 0.02%, and 0.04% STN1013900 with Placebo.

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

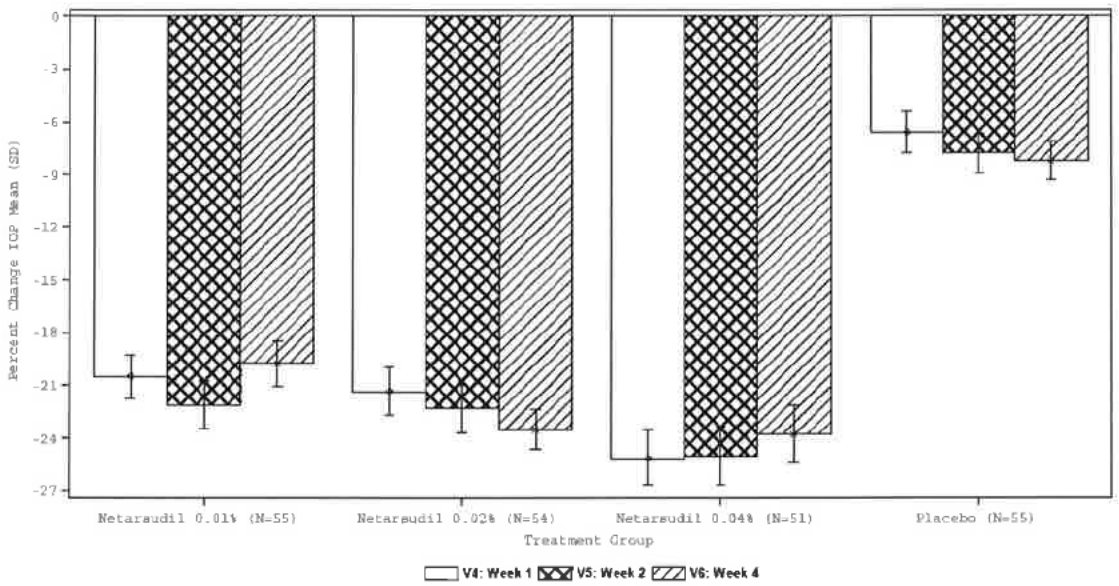
Source; 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.2.1.2, Listing 16.2.6

Confidential

4) 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

図 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.3-7 に示すように、投与後の各来院時において、プラセボと比較して、STN1013900 点眼液 0.01%、0.02%、0.04% 群では平均日中眼圧のベースラインからの平均変化率は有意水準 0.05 で統計的に有意に大きく低下した（すべての p 値<0.0001）。投与後 4 週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は、STN1013900 点眼液 0.01%、0.02%、0.04%、プラセボ群でそれぞれ-19.8、-23.5、-23.8、-8.2%であった。同様の結果が対側眼でも得られた。

図 2.7.6.3-1. Mean (SD) Percent Change from Baseline of Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (mmHg) by Treatment Group and Visit – Observed Data (Intent-to-Treat Population)



Abbreviations; Netarsudil = STN1013900
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.4.1

5) 投与後の各測定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

投与後の各測定時点における平均日中眼圧 (LS Mean) の変化率は、来院 3.0 から 3.2 までの各測定（同時刻）時点における値をベースラインとして算出した。表 2.7.6.3-7 に示すように、投与後のすべての来院時において、プラセボ 群（平均変化>5%）と比較して、0.01% STN1013900 点眼液（平均変化>18%）、0.02% STN1013900 点眼液 （平均変化>20%）及び 0.04% STN1013900 点眼液（平均変化>22%）群における平均日中眼圧 (LS Mean) の変化率は、有意水準 0.05 で統計的に有意に大きく低下した（すべての p 値<0.0001）。同様の結果が対側眼でも得られた。

Confidential

表 2.7.6.3-7. Mean Percent Change from Baseline in Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) at Each Post-Treatment Time Point - Observed Data (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	STN1013900 0.01% N=55	STN1013900 0.02% N=54	STN1013900 0.04% N=51	Placebo N=55
Percent Change (%)				
V4: Week 1,09:00 Hours				
n[2]	55	54	49	55
Mean (SD)	-18.16 (10.477)	-20.59 (11.965)	-23.63 (11.522)	-7.41 (11.663)
Median	-15.79	-20.53	-22.73	-6.82
Min, Max	-45.5, 0.0	-43.5, 0.0	-44.4, 4.3	-33.3, 36.4
Difference from Placebo [1]	-10.76	-13.18	-16.22	
95% 2-Sided CI	(-14.95, -6.57)	(-17.67, -8.70)	(-20.74, -11.70)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V4: Week 1,11:00 Hours				
n[2]	54	53	48	55
Mean (SD)	-21.48 (10.311)	-22.16 (10.392)	-26.15 (12.062)	-6.40 (10.127)
Median	-22.09	-21.74	-27.27	-6.45
Min, Max	-40.0, 6.3	-47.5, 5.6	-47.4, 4.3	-29.2, 23.8
Difference from Placebo [1]	-15.07	-15.76	-19.75	
95% 2-Sided CI	(-18.96, -11.19)	(-19.68, -11.85)	(-24.08, -15.41)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V4: Week 1,16:00 Hours				
n[2]	54	53	48	55
Mean (SD)	-21.45 (10.350)	-21.34 (10.972)	-25.59 (11.447)	-5.52 (9.167)
Median	-21.05	-21.74	-25.00	-5.00
Min, Max	-45.7, 5.6	-48.5, 0.0	-54.5, -3.3	-36.4, 15.8
Difference from Placebo [1]	-15.93	-15.82	-20.07	
95% 2-Sided CI	(-19.64, -12.22)	(-19.67, -11.97)	(-24.10, -16.04)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V4: Week 1,Diurnal Mean				
n[2]	54	53	48	55
Mean (SD)	-20.52 (9.001)	-21.35 (9.820)	-25.14 (10.787)	-6.58 (8.636)
Median	-21.49	-21.13	-25.64	-5.38
Min, Max	-34.8, 2.0	-41.1, 0.0	-46.4, 1.4	-31.9, 20.0
Difference from Placebo [1]	-13.94	-14.77	-18.56	
95% 2-Sided CI	(-17.29, -10.59)	(-18.29, -11.24)	(-22.36, -14.76)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V5: Week 2,09:00 Hours				
n[2]	54	53	48	54
Mean (SD)	-20.93 (11.875)	-20.76 (12.045)	-23.25 (11.821)	-9.74 (10.473)
Median	-20.83	-19.05	-25.00	-8.89
Min, Max	-45.5, 6.3	-56.0, 6.7	-43.2, 16.7	-42.9, 11.1
Difference from Placebo [1]	-11.19	-11.02	-13.51	
95% 2-Sided CI	(-15.46, -6.92)	(-15.35, -6.70)	(-17.89, -9.13)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V5: Week 2,11:00 Hours				
n[2]	54	53	48	54
Mean (SD)	-23.93 (9.843)	-23.67 (10.255)	-26.68 (12.282)	-7.69 (9.721)
Median	-22.73	-26.09	-28.73	-4.76
Min, Max	-53.3, -4.5	-47.5, 6.7	-47.4, 3.0	-37.5, 10.0
Difference from Placebo [1]	-16.24	-15.98	-19.00	
95% 2-Sided CI	(-19.97, -12.51)	(-19.81, -12.15)	(-23.33, -14.67)	

Visit Statistic	STN1013900 0.01% N=55	STN1013900 0.02% N=54	STN1013900 0.04% N=51	Placebo N=55
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V5: Week 2,16:00 Hours				
n[2]	54	53	48	54
Mean (SD)	-21.23 (10.666)	-22.22 (12.477)	-25.19 (12.231)	-5.36 (11.201)
Median	-22.73	-22.22	-26.79	-5.32
Min, Max	-40.0, 5.9	-43.8, 4.2	-52.3, 6.3	-29.4, 33.3
Difference from Placebo [1]	-15.87	-16.86	-19.84	
95% 2-Sided CI	(-20.05, -11.70)	(-21.41, -12.32)	(-24.44, -15.23)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V5: Week 2,Diurnal Mean				
n[2]	54	53	48	54
Mean (SD)	-22.12 (9.978)	-22.34 (9.987)	-25.07 (11.200)	-7.77 (8.257)
Median	-22.47	-22.68	-28.45	-5.96
Min, Max	-41.8, 2.0	-44.3, 2.2	-47.0, 5.4	-36.2, 8.2
Difference from Placebo [1]	-14.34	-14.57	-17.30	
95% 2-Sided CI	(-17.84, -10.85)	(-18.08, -11.06)	(-21.14, -13.46)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V6: Week 4,09:00 Hours				
n[2]	54	53	46	54
Mean (SD)	-19.18 (11.716)	-22.09 (10.792)	-22.02 (13.163)	-9.32 (9.095)
Median	-18.18	-22.73	-23.53	-9.55
Min, Max	-48.5, 12.5	-60.0, 0.0	-50.0, 23.3	-38.8, 15.6
Difference from Placebo [1]	-9.86	-12.77	-12.69	
95% 2-Sided CI	(-13.86, -5.86)	(-16.60, -8.95)	(-17.13, -8.25)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V6: Week 4,11:00 Hours				
n[2]	54	53	46	54
Mean (SD)	-19.90 (10.256)	-24.36 (9.325)	-25.64 (11.338)	-7.32 (10.457)
Median	-20.42	-25.00	-23.67	-6.82
Min, Max	-44.4, 6.3	-45.0, 0.0	-47.4, 6.1	-41.7, 18.8
Difference from Placebo [1]	-12.58	-17.03	-18.32	
95% 2-Sided CI	(-16.53, -8.63)	(-20.83, -13.23)	(-22.64, -13.99)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V6: Week 4,16:00 Hours				
n[2]	54	53	46	54
Mean (SD)	-19.87 (9.823)	-23.77 (9.027)	-23.44 (11.407)	-7.50 (9.424)
Median	-19.46	-25.00	-22.47	-6.13
Min, Max	-43.5, 0.0	-40.9, -5.6	-44.4, 6.7	-31.8, 16.7
Difference from Placebo [1]	-12.37	-16.27	-15.94	
95% 2-Sided CI	(-16.04, -8.69)	(-19.80, -12.73)	(-20.07, -11.80)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V6: Week 4,Diurnal Mean				
n[2]	54	53	46	54
Mean (SD)	-19.79 (9.375)	-23.52 (8.061)	-23.80 (11.020)	-8.21 (7.951)
Median	-19.22	-23.53	-23.74	-7.86
Min, Max	-40.0, 6.1	-48.4, -6.5	-47.4, 11.8	-36.2, 10.9
Difference from Placebo [1]	-11.58	-15.31	-15.58	
95% 2-Sided CI	(-14.90, -8.26)	(-18.37, -12.24)	(-19.36, -11.81)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

Abbreviations: CI = Confidence Interval.

Note: Baseline refers to the Visit 3 data at the corresponding time point (i.e., diurnally adjusted baseline or mean diurnal baseline).
[1] 95% Two-sided CI and p-value are based on two-sample t-tests comparing 0.01%, 0.02%, and 0.04% STN1013900 with Placebo.
[2] n = The number of eyes with available data
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.4.1, Listing 16.2.6

6) 投与後の各時点における平均眼圧

表 2.7.6.3-8 に示すように、観察データの評価では、投与後の各時点で、STN1013900 群（0.01%で 15.75～17.04 mmHg、0.02%で 15.41～16.53 mmHg、0.04%で 15.14～16.51 mmHg）の平均日中眼圧 (LS Mean) がプラセボ群（18.66～19.56 mmHg）と比較して有意水準 0.05 で統計的に有意に低いことが示された（すべての p 値<0.0001）。MMRM 法による観察データを使用した各時点での眼圧の評価は、平均眼圧の主解析を裏付け、投与後のすべての時点において STN1013900 点眼液とプラセボの間に統計的に有意な差が認められた。なお、MCMC 及び LOCF 補完法を使用して、投与後の各時点における平均眼圧の補助分析を実施したところ、結果は観察データとおおよそ一致し、欠測データの取扱いは結果に大きな影響を与えないことが示された。

表 2.7.6.3-8. ANCOVA for Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) at Each Post-Treatment Time Point – Observed Data (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 1,09:00 Hours				
n[2]	55	54	49	55
LS Mean	17.04	16.53	16.10	19.56
SE	0.346	0.349	0.366	0.346
Difference from Placebo [1]	-2.52	-3.03	-3.46	
SE of the Difference	0.490	0.492	0.504	
95% 2-Sided CI	(-3.49, -1.56)	(-4.00, -2.06)	(-4.46, -2.47)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V4: Week 1,11:00 Hours				
n[2]	54	53	48	55
LS Mean	16.25	16.10	15.41	19.41
SE	0.308	0.311	0.326	0.305
Difference from Placebo [1]	-3.16	-3.31	-4.00	
SE of the Difference	0.434	0.437	0.446	
95% 2-Sided CI	(-4.02, -2.31)	(-4.18, -2.45)	(-4.88, -3.12)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V4: Week 1,16:00 Hours				
n[2]	54	53	48	55
LS Mean	15.88	15.93	15.14	19.11
SE	0.293	0.296	0.311	0.291
Difference from Placebo [1]	-3.23	-3.18	-3.97	
SE of the Difference	0.414	0.417	0.425	
95% 2-Sided CI	(-4.04, -2.41)	(-4.01, -2.36)	(-4.81, -3.13)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V4: Week 1,Diurnal Mean				
n[2]	54	53	48	55
LS Mean	16.38	16.22	15.54	19.32

Visit Statistic	STN1013900 0.01% N=55	STN1013900 0.02% N=54	STN1013900 0.04% N=51	Placebo N=55
SE	0.279	0.282	0.296	0.277
Difference from Placebo [1]	-2.95	-3.10	-3.79	
SE of the Difference	0.393	0.396	0.404	
95% 2-Sided CI	(-3.72, -2.17)	(-3.88, -2.32)	(-4.58, -2.99)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V5: Week 2,09:00 Hours				
n[2]	54	53	48	54
LS Mean	16.38	16.39	16.19	18.91
SE	0.345	0.349	0.366	0.346
Difference from Placebo [1]	-2.54	-2.53	-2.73	
SE of the Difference	0.489	0.492	0.503	
95% 2-Sided CI	(-3.50, -1.57)	(-3.50, -1.56)	(-3.72, -1.73)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V5: Week 2,11:00 Hours				
n[2]	54	53	48	54
LS Mean	15.75	15.75	15.28	19.11
SE	0.307	0.311	0.326	0.308
Difference from Placebo [1]	-3.36	-3.36	-3.83	
SE of the Difference	0.435	0.438	0.448	
95% 2-Sided CI	(-4.22, -2.50)	(-4.22, -2.49)	(-4.72, -2.95)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V5: Week 2,16:00 Hours				
n[2]	54	53	48	54
LS Mean	15.89	15.69	15.15	19.08
SE	0.323	0.327	0.343	0.324
Difference from Placebo [1]	-3.19	-3.39	-3.93	
SE of the Difference	0.458	0.461	0.471	
95% 2-Sided CI	(-4.09, -2.29)	(-4.30, -2.48)	(-4.86, -3.01)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V5: Week 2,Diurnal Mean				
n[2]	54	53	48	54
LS Mean	16.01	15.96	15.53	19.02
SE	0.286	0.289	0.303	0.286
Difference from Placebo [1]	-3.00	-3.06	-3.48	
SE of the Difference	0.405	0.407	0.416	
95% 2-Sided CI	(-3.80, -2.21)	(-3.86, -2.26)	(-4.30, -2.66)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V6: Week 4,09:00 Hours				
n[2]	54	53	46	54
LS Mean	16.74	16.22	16.51	19.04
SE	0.340	0.343	0.368	0.340
Difference from Placebo [1]	-2.29	-2.82	-2.53	
SE of the Difference	0.481	0.484	0.501	
95% 2-Sided CI	(-3.24, -1.34)	(-3.77, -1.86)	(-3.52, -1.54)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V6: Week 4,11:00 Hours				

Visit Statistic	STN1013900 0.01% N=55	STN1013900 0.02% N=54	STN1013900 0.04% N=51	Placebo N=55
n[2]	54	53	46	54
LS Mean	16.56	15.66	15.57	19.21
SE	0.300	0.303	0.325	0.300
Difference from Placebo [1]	-2.64	-3.55	-3.64	
SE of the Difference	0.424	0.427	0.441	
95% 2-Sided CI	(-3.48, -1.81)	(-4.39, -2.71)	(-4.51, -2.76)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V6: Week 4,16:00 Hours				
n[2]	54	53	46	54
LS Mean	16.20	15.41	15.57	18.66
SE	0.277	0.280	0.301	0.278
Difference from Placebo [1]	-2.46	-3.25	-3.09	
SE of the Difference	0.393	0.395	0.408	
95% 2-Sided CI	(-3.23, -1.69)	(-4.03, -2.47)	(-3.90, -2.29)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
V6: Week 4,Diurnal Mean				
n[2]	54	53	46	54
LS Mean	16.51	15.78	15.87	18.95
SE	0.267	0.270	0.290	0.268
Difference from Placebo [1]	-2.43	-3.16	-3.08	
SE of the Difference	0.379	0.381	0.394	
95% 2-Sided CI	(-3.18, -1.68)	(-3.91, -2.41)	(-3.85, -2.30)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

Abbreviations: ANCOVA =Analysis of Covariance; CI = Confidence Interval; IOP = Intraocular Pressure; LS Mean = Least Squares Mean;
SE = Standard Error.
Note: The ANCOVA model has treatment as a factor and time-matched baseline 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.
[2] n = The number of eyes with available data.
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.1.1.4, Listing 16.2.6.

7） 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

治験薬投与後 1 週、2 週、及び 4 週の平均日中眼圧について、変化量及び変化率を達成した被験者の割合では、STN1013900 群（0.01%、0.02%及び 0.04%）は、治験期間全体を通じてプラセボ群の被験者と比較して、高い被験者割合を示した。

表 2.7.6.3-9 に示すように、投与後 4 週に、0.01%、0.02%並びに 0.04% STN1013900 群の被験者のそれぞれ 20.4%、35.8%、34.8%が平均日中眼圧が 14 mmHg 以下であったのに対し、プラセボ群では 3.7%だった。

表 2.7.6.3-9. Categorical Summary in Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (mmHg) by Visit - Observed Data (Intent-to-Treat Population)

	STN1013900 0.01% N=55 N (%)	STN1013900 0.02% N=54 n (%)	STN1013900 0.04% N=51 n (%)	Placebo N=55 n (%)	p-value[3]
V4: Week 1,Diurnal Mean IOP (mmHg) [2]					
n[4]	54	53	48	55	
<=35	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	55 (100.0)	---/---/---
<=30	54 (100.0)	53 (100.0)	47 (97.9)	53 (96.4)	0.4954/0.4955/>0.9999
<=24	54 (100.0)	53 (100.0)	47 (97.9)	49 (89.1)	0.0271/0.0271/0.1183
<=23	54 (100.0)	53 (100.0)	45 (93.8)	46 (83.6)	0.0027/0.0028/0.1335
<=22	54 (100.0)	52 (98.1)	44 (91.7)	43 (78.2)	0.0002/0.0020/0.0998
<=21	51 (94.4)	52 (98.1)	43 (89.6)	40 (72.7)	0.0036/0.0002/0.0448
<=20	50 (92.6)	51 (96.2)	42 (87.5)	36 (65.5)	0.0008/<0.0001/0.0113
<=19	48 (88.9)	46 (86.8)	40 (83.3)	26 (47.3)	<0.0001/<0.0001/0.0002
<=18	42 (77.8)	42 (79.2)	38 (79.2)	23 (41.8)	0.0002/<0.0001/0.0001
<=17	36 (66.7)	36 (67.9)	34 (70.8)	15 (27.3)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
<=16	28 (51.9)	31 (58.5)	29 (60.4)	9 (16.4)	0.0001/<0.0001/<0.0001
<=15	21 (38.9)	23 (43.4)	24 (50.0)	3 (5.5)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
<=14	12 (22.2)	11 (20.8)	20 (41.7)	1 (1.8)	0.0009/0.0018/<0.0001
V4: Week 1,Diurnal Mean IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]					
n[4]	54	53	48	55	
>=-5	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	55 (100.0)	---/---/---
>= 0	53 (98.1)	53 (100.0)	47 (97.9)	49 (89.1)	0.1130/0.0271/0.1183
>= 2	48 (88.9)	46 (86.8)	45 (93.8)	19 (34.5)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 4	28 (51.9)	32 (60.4)	33 (68.8)	6 (10.9)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 6	11 (20.4)	14 (26.4)	19 (39.6)	1 (1.8)	0.0019/0.0002/<0.0001
>= 8	1 (1.9)	2 (3.8)	6 (12.5)	0	0.4954/0.2385/0.0086
>=10	0	0	1 (2.1)	0	---/---/0.4660
>=12	0	0	0	0	---/---/---
V4: Week 1,Diurnal Mean IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]					
n[4]	54	53	48	55	
>=-20	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	55 (100.0)	---/---/---
>= 5	51 (94.4)	51 (96.2)	46 (95.8)	29 (52.7)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=10	48 (88.9)	45 (84.9)	44 (91.7)	18 (32.7)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=15	38 (70.4)	39 (73.6)	40 (83.3)	6 (10.9)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=20	29 (53.7)	28 (52.8)	33 (68.8)	3 (5.5)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=25	19 (35.2)	20 (37.7)	26 (54.2)	2 (3.6)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=30	11 (20.4)	10 (18.9)	17 (35.4)	1 (1.8)	0.0019/0.0037/<0.0001
>=35	0	5 (9.4)	9 (18.8)	0	---/0.0257/0.0007
>=40	0	1 (1.9)	2 (4.2)	0	---/0.4907/0.2147
V5: Week 2,Diurnal Mean IOP (mmHg)					
n[4]	54	53	48	54	
<=35	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
<=30	54 (100.0)	53 (100.0)	47 (97.9)	53 (98.1)	>0.9999/>0.9999/>0.9999
<=24	54 (100.0)	53 (100.0)	47 (97.9)	50 (92.6)	0.1180/0.1180/0.3669
<=23	54 (100.0)	52 (98.1)	47 (97.9)	48 (88.9)	0.0270/0.1127/0.1166
<=22	54 (100.0)	52 (98.1)	45 (93.8)	47 (87.0)	0.0127/0.0602/0.3277
<=21	53 (98.1)	52 (98.1)	42 (87.5)	39 (72.2)	0.0002/0.0002/0.0849
<=20	50 (92.6)	52 (98.1)	40 (83.3)	34 (63.0)	0.0004/<0.0001/0.0267
<=19	47 (87.0)	50 (94.3)	38 (79.2)	27 (50.0)	<0.0001/<0.0001/0.0036
<=18	43 (79.6)	46 (86.8)	37 (77.1)	23 (42.6)	0.0001/<0.0001/0.0006

Confidential

	STN1013900 0.01% N=55 N (%)	STN1013900 0.02% N=54 n (%)	STN1013900 0.04% N=51 n (%)	Placebo N=55 n (%)	p-value[3]
<=17	39 (72.2)	38 (71.7)	37 (77.1)	17 (31.5)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
<=16	26 (48.1)	32 (60.4)	35 (72.9)	11 (20.4)	0.0042/<0.0001/<0.0001
<=15	24 (44.4)	23 (43.4)	25 (52.1)	4 (7.4)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
<=14	17 (31.5)	13 (24.5)	17 (35.4)	1 (1.9)	<0.0001/0.0004/<0.0001
V5: Week 2,Diurnal Mean IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]					
n[4]	54	53	48	54	
>=-5	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
>= 0	53 (98.1)	52 (98.1)	47 (97.9)	50 (92.6)	0.3632/0.3632/0.3669
>= 2	49 (90.7)	47 (88.7)	44 (91.7)	21 (38.9)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 4	31 (57.4)	35 (66.0)	32 (66.7)	7 (13.0)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 6	15 (27.8)	17 (32.1)	20 (41.7)	1 (1.9)	0.0002/<0.0001/<0.0001
>= 8	3 (5.6)	3 (5.7)	4 (8.3)	1 (1.9)	0.6179/0.3632/0.1847
>=10	1 (1.9)	0	2 (4.2)	0	>0.9999/---/0.2190
>=12	0	0	0	0	---/---/---
V5: Week 2,Diurnal Mean IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]					
n[4]	54	53	48	54	
>=-20	54 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
>= 5	51 (94.4)	48 (90.6)	47 (97.9)	30 (55.6)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=10	49 (90.7)	47 (88.7)	43 (89.6)	19 (35.2)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=15	42 (77.8)	43 (81.1)	36 (75.0)	8 (14.8)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=20	30 (55.6)	32 (60.4)	34 (70.8)	5 (9.3)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=25	22 (40.7)	21 (39.6)	26 (54.2)	1 (1.9)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=30	13 (24.1)	11 (20.8)	21 (43.8)	1 (1.9)	0.0009/0.0019/<0.0001
>=35	5 (9.3)	3 (5.7)	9 (18.8)	1 (1.9)	0.2055/0.3632/0.0057
>=40	2 (3.7)	1 (1.9)	2 (4.2)	0	0.4953/0.4953/0.2190
V6: Week 4,Diurnal Mean IOP (mmHg)					
n[4]	54	53	46	54	
<=35	54 (100.0)	53 (100.0)	46 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
<=30	54 (100.0)	53 (100.0)	45 (97.8)	53 (98.1)	>0.9999/>0.9999/>0.9999
<=24	54 (100.0)	53 (100.0)	45 (97.8)	48 (88.9)	0.0270/0.0270/0.1202
<=23	54 (100.0)	53 (100.0)	44 (95.7)	48 (88.9)	0.0270/0.0270/0.2820
<=22	54 (100.0)	53 (100.0)	42 (91.3)	46 (85.2)	0.0059/0.0059/0.5386
<=21	50 (92.6)	53 (100.0)	40 (87.0)	42 (77.8)	0.0554/0.0002/0.2999
<=20	49 (90.7)	52 (98.1)	39 (84.8)	36 (66.7)	0.0041/<0.0001/0.0408
<=19	47 (87.0)	51 (96.2)	39 (84.8)	26 (48.1)	<0.0001/<0.0001/0.0001
<=18	41 (75.9)	45 (84.9)	34 (73.9)	21 (38.9)	0.0002/<0.0001/0.0006
<=17	34 (63.0)	39 (73.6)	30 (65.2)	16 (29.6)	0.0009/<0.0001/0.0006
<=16	28 (51.9)	32 (60.4)	26 (56.5)	11 (20.4)	0.0012/<0.0001/0.0003
<=15	20 (37.0)	24 (45.3)	20 (43.5)	6 (11.1)	0.0030/<0.0001/0.0005
<=14	11 (20.4)	19 (35.8)	16 (34.8)	2 (3.7)	0.0152/<0.0001/<0.0001
V6: Week 4,Diurnal Mean IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]					
n[4]	54	53	46	54	
>=-5	54 (100.0)	53 (100.0)	46 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
>= 0	53 (98.1)	53 (100.0)	45 (97.8)	50 (92.6)	0.3632/0.1180/0.3705
>= 2	49 (90.7)	49 (92.5)	43 (93.5)	22 (40.7)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 4	26 (48.1)	40 (75.5)	32 (69.6)	4 (7.4)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>= 6	11 (20.4)	15 (28.3)	14 (30.4)	1 (1.9)	0.0040/<0.0001/<0.0001
>= 8	2 (3.7)	3 (5.7)	2 (4.3)	1 (1.9)	>0.9999/0.3632/0.5929
>=10	1 (1.9)	0	0	0	>0.9999/---/---

	STN1013900 0.01% N=55 N (%)	STN1013900 0.02% N=54 n (%)	STN1013900 0.04% N=51 n (%)	Placebo N=55 n (%)	p-value[3]
>=12	0	0	0	0	---/---/---
V6: Week 4,Diurnal Mean IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]					
n[4]	54	53	46	54	
>=-20	54 (100.0)	53 (100.0)	46 (100.0)	54 (100.0)	---/---/---
>= 5	51 (94.4)	53 (100.0)	45 (97.8)	37 (68.5)	0.0009/<0.0001/0.0001
>=10	49 (90.7)	49 (92.5)	42 (91.3)	16 (29.6)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=15	37 (68.5)	46 (86.8)	34 (73.9)	9 (16.7)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=20	25 (46.3)	37 (69.8)	32 (69.6)	3 (5.6)	<0.0001/<0.0001/<0.0001
>=25	15 (27.8)	24 (45.3)	20 (43.5)	2 (3.7)	0.0010/<0.0001/<0.0001
>=30	8 (14.8)	9 (17.0)	16 (34.8)	1 (1.9)	0.0314/0.0080/<0.0001
>=35	3 (5.6)	4 (7.5)	6 (13.0)	1 (1.9)	0.6179/0.2055/0.0460
>=40	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (4.3)	0	>0.9999/0.4953/0.2091

Abbreviations: CI = Confidence Interval; IOP = Intraocular Pressure.
Note: Baseline refers to the Visit 3 data at the corresponding time point (i.e., diurnally adjusted baseline or mean diurnal baseline).
[1] IOP reduction from baseline at a visit was calculated as: Baseline IOP – Visit IOP, using mean diurnal IOP-values at the corresponding visit.
[2] IOP percent reduction from baseline at a visit was calculated as: [IOP Reduction from Baseline/ Baseline IOP] X 100%.
[3] p-values expressed as p1/p2/p3, are from Fisher's exact test comparing the incidence between 0.01%, 0.02%, and 0.04% STN1013900 versus Placebo.
[4] n = The number of eyes with available data
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.2.5.1, Listing 16.2.6

(3) 有効性の結論

0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液は、有効性の主解析対象集団 (ITT) の投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean) において、プラセボに対する優越性が示され、かつその値は臨床的に意義のあるものであった。

- 0.01% STN1013900 点眼液、0.02% STN1013900 点眼液及び 0.04% STN1013900 点眼液を点眼した試験眼の投与後 4 週の平均日中眼圧は、プラセボ点眼液を投与した試験眼と比較して有意水準 0.05 で統計的に有意に低かった（いずれも p 値<0.0001）。
- 投与後 1 週及び 2 週の平均日中眼圧においても、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）。
- 投与後 1、2 及び 4 週の平均日中眼圧のベースラインからの平均変化量及び変化率は、プラセボ群と比較して 0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 群で有意水準 0.05 で統計的に有意に大きかった（いずれも p 値 <0.0001）。投与後 4 週の平均日中眼圧のベースラインからの下降は、0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 群並びにプラセボ群で、それぞれ -4.1 (-19.8%)、-4.8 (-23.5%)、-4.8(-23.8%) 及び -1.7 mmHg (-8.2%) であった。
- 臨床的に意義のある眼圧下降を達成した被験者の割合は、プラセボ投与被験者と比較して、STN1013900 点眼液（0.01%、0.02%又は 0.04%）投与被験者で高かった。

Confidential

2.7.6.3.2.5 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、被験者が治験薬の最初の投与を受けた時点から、治験薬の最終投与後 30 日まで記録された。試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。TEAE は、無作為化後投与開始日以降、試験完了日までに発現又は悪化した事象と定義された。

本試験では、重篤な TEAE や死亡は報告されなかった。0.04% STN1013900 群は、投与群の中で最も多くの TEAE 数を報告し、その大部分は眼の TEAE だった（表 2.7.6.3-10）。

表 2.7.6.3-10. Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events, by Treatment Group (Safety Population)

	STN1013900 0.01% N=55 n (%)	STN1013900 0.02% N = 54 n (%)	STN1013900 0.04% N = 51 n (%)	Placebo N = 55 n (%)
Number of TEAEs	34	45	61	6
Number of Subjects with at least 1 TEAE	21 (38.2)	27 (50.0)	36 (70.6)	5 (9.1)
Number of Ocular TEAEs	29	39	56	5
Number of Subjects with at least 1 Ocular TEAE	19 (34.5)	23 (42.6)	35 (68.6)	5 (9.1)
Number of Non-Ocular TEAEs	5	6	5	1
Number of Subjects with at least 1 Non-Ocular TEAE	4 (7.3)	4 (7.4)	5 (9.8)	1 (1.8)
Number of Serious TEAEs	0	0	0	0
Number of Subjects with at least 1 Serious TEAE	0	0	0	0
Number of Treatment-Related TEAEs	24	31	48	2
Number of Subjects with at least 1 Treatment-Related TEAE	15 (27.3)	21 (38.9)	32 (62.7)	2 (3.6)
Number of Treatment-Related Serious TEAEs	0	0	0	0
Number of Subjects with at least 1 Treatment-Related Serious TEAE	0	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity				
Mild	19 (34.5)	27 (50.0)	34 (66.7)	5 (9.1)
Moderate	2 (3.6)	0	2 (3.9)	0
Severe	0	0	0	0
Number of Subjects with TEAE Resulting in Study Drug Discontinuation	1 (1.8)	1 (1.9)	4 (7.8)	0
Number of Subjects with TEAE Resulting in Death	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.
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.1, Listing 16.2.7.1

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

投与中に発現した眼に関する有害事象一覧を表 2.7.6.3-11 に示した。

全体的に、STN1013900 群はプラセボ群と比較して眼の TEAE の発現率が高いことが報告され、TEAE の発現率は 0.04% STN1013900 群が最も高かった。結膜充血はすべての群で最もよく認められた眼の TEAE であり、23.6%（0.01% STN1013900 点眼液）、37.0%（0.02% STN1013900 点眼液）、56.9%（0.04% STN1013900 点眼液）、1.8%（プラセボ）で報告された。これに続き、眼刺激が 5.5%（0.01% STN1013900 点眼液）、9.3%（0.02% STN1013900 点眼液）、3.9%（0.04% STN1013900 点眼液）報告され、プラセボ群では報告がなかった。STN1013900 点眼液及びプラセボ点眼液の各群間において、眼の TEAE の全体的な発現割合に統計的に有意な差が認められ（p 値 0.0022～<0.0001）、特に、STN1013900 点眼液及びプラセボの各群間において、結膜充血に統計的に有意な差が認められた（p 値 0.0009～<0.0001）。結膜出血は、0.02% STN1013900 (5.6%) 群及び 0.04% STN1013900 (5.9%) 群のみで報告され、プラセボ群と比較して統計的に有意な差はなかった。さらに、0.02% STN1013900 点眼液では、プラセボよりも眼刺激の発現割合が統計的に有意に (p <0.0271) 高かった。

報告されたその他の眼に関する TEAE の発現は稀であり、4 群すべてで 5%未満の発現割合だった。

表 2.7.6.3-11. Number and Percentage of Subjects with Ocular Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	STN1013900 0.01% N = 55 n (%)	STN1013900 0.02% N = 54 n (%)	STN1013900 0.04% N = 51 n (%)	Placebo N = 55 n (%)	p-value [1]
Any Ocular TEAEs	19 (34.5)	23 (42.6)	35 (68.6)	5 (9.1)	0.0022 / <0.0001 / <0.0001
Eye Disorders	17 (30.9)	22 (40.7)	35 (68.6)	4 (7.3)	0.0029 / <0.0001 / <0.0001
Conjunctival hyperaemia	13 (23.6)	20 (37.0)	29 (56.9)	1 (1.8)	0.0009 / <0.0001 / <0.0001
Eye irritation	3 (5.5)	5 (9.3)	2 (3.9)	0	0.2431/ 0.0271 / 0.2291
Conjunctival haemorrhage	0	3 (5.6)	3 (5.9)	0	---/ 0.1182/ 0.1079
Eye discharge	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	0	>0.9999/ 0.4954/ 0.4811
Punctate keratitis	1 (1.8)	0	1 (2.0)	1 (1.8)	>0.9999/ >0.9999/ >0.9999
Vision blurred	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	0	>0.9999/ 0.4954/ 0.4811
Abnormal sensation in eye	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)	>0.9999/ >0.9999/ >0.9999
Eye pain	0	0	2 (3.9)	0	---/ ---/ 0.2291
Visual acuity reduced	0	1 (1.9)	1 (2.0)	0	---/ 0.4954/ 0.4811
Blepharitis	0	0	1 (2.0)	0	---/ ---/ 0.4811
Chalazion	1 (1.8)	0	0	0	>0.9999/ ---/ ---
Conjunctival follicles	0	0	1 (2.0)	0	---/ ---/ 0.4811
Corneal erosion	0	0	1 (2.0)	0	---/ ---/ 0.4811
Dry eye	0	0	1 (2.0)	0	---/ ---/ 0.4811
Erythema of eyelid	1 (1.8)	0	0	0	>0.9999/ ---/ ---
Iritis	0	0	1 (2.0)	0	---/ ---/ 0.4811
Keratitis	0	0	1 (2.0)	0	---/ ---/ 0.4811
Lacrimation increased	1 (1.8)	0	0	0	>0.9999/ ---/ ---
Retinal exudates	0	0	1 (2.0)	0	---/ ---/ 0.4811
Retinal tear	0	0	1 (2.0)	0	---/ ---/ 0.4811

Confidential

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	STN1013900 0.01% N = 55 n (%)	STN1013900 0.02% N = 54 n (%)	STN1013900 0.04% N = 51 n (%)	Placebo N = 55 n (%)	p-value [1]
Swelling of eyelid	0	1 (1.9)	0	0	---/ 0.4954/ ---
Trichiasis	0	0	0	1 (1.8)	>0.9999/ >0.9999/ >0.9999
Ulcerative keratitis	1 (1.8)	0	0	0	>0.9999/ ---/ ---
Vernal keratoconjunctivitis	0	0	1 (2.0)	0	---/ ---/ 0.4811
Visual acuity reduced transiently	0	0	1 (2.0)	0	---/ ---/ 0.4811
Infections and infestations	2 (3.6)	0	2 (3.9)	0	0.4954/ ---/0.2291
Conjunctivitis	2 (3.6)	0	2 (3.9)	0	0.4954/ ---/0.2291
General disorders and administration site conditions	0	2 (3.7)	1 (2.0)	0	---/0.2431/0.4811
Instillation site foreign body sensation	0	1 (1.9)	1 (2.0)	0	---/0.4954/0.4811
Instillation site pain	0	1 (1.9)	0	0	---/0.4954/---
Investigations	0	0	1 (2.0)	1 (1.8)	>0.9999/ >0.9999/ >0.9999
Intraocular pressure increased	0	0	1 (2.0)	1 (1.8)	>0.9999/ >0.9999/ >0.9999
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (1.9)	0	0	---/ 0.4954/ ---
Corneal abrasion	0	1 (1.9)	0	0	---/ 0.4954/ ---

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.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities in Japanese (MedDRA/J), Version 21.1.
[1] p-values, expressed as p1/p2/p3, are from Fisher's exact test comparing the incidence between 0.01%, 0.02%, and 0.04% STN1013900 with Placebo.
Source: 添付資料 5.3.5.1-2 Table 14.3.1.2, Listing 16.2.7.1

2) 投与中に発現した眼以外の有害事象

表 2.7.6.3-12 に示すように、0.04% STN1013900 群では、他のすべての群と比較して、眼以外の TEAE の発現割合が高かった。報告された眼以外の TEAE の中で最も多かったのは上咽頭炎で、0.02% STN1013900 群では 3.7%、0.04% STN1013900 群では 5.9%に報告された。その他のすべての眼以外の TEAE は、4 群とも 2%以下の発現だった。

表 2.7.6.3-12. Number and Percentage of Subjects with Non-Ocular Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	STN1013900 0.01% N=55 n (%)	STN1013900 0.02% N = 54 n (%)	STN1013900 0.04% N = 51 n (%)	Placebo N = 55 n (%)	p-value [1]
Subject with Any Non-Ocular TEAEs	4 (7.3)	4 (7.4)	5 (9.8)	1 (1.8)	0.3634/ 0.2057/ 0.1033
Infections and infestations	2 (3.6)	3 (5.6)	4 (7.8)	0	0.4954/ 0.1182/ 0.0503

Confidential

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	STN1013900 0.01% N=55 n (%)	STN1013900 0.02% N = 54 n (%)	STN1013900 0.04% N = 51 n (%)	Placebo N = 55 n (%)	p-value [1]
Nasopharyngitis	0	2 (3.7)	3 (5.9)	0	---/ 0.2431/ 0.1079
Cystitis	0	1 (1.9)	0	0	---/ 0.4954/ ---
Gastritis bacterial	0	0	1 (2.0)	0	---/ ---/ 0.4811
Gastroenteritis	1 (1.8)	0	0	0	>0.9999/ ---/ ---
Gingivitis	1 (1.8)	0	0	0	>0.9999/ ---/ ---
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (2.0)	0	>0.9999/ 0.4954/ 0.4811
Pain in extremity	0	1 (1.9)	1 (2.0)	0	---/ 0.4954/ 0.4811
Osteoarthritis	1 (1.8)	0	0	0	>0.9999/ ---/ ---
Gastrointestinal disorders	0	0	0	1 (1.8)	>0.9999/ >0.9999/ >0.9999
Toothache	0	0	0	1 (1.8)	>0.9999/ >0.9999/ >0.9999
Hepatobiliary disorders	1 (1.8)	0	0	0	>0.9999/ ---/ ---
Hepatic function abnormal	1 (1.8)	0	0	0	>0.9999/ ---/ ---
Investigations	0	1 (1.9)	0	0	---/ 0.4954/ ---
Urine leukocyte esterase positive	0	1 (1.9)	0	0	---/ 0.4954/ ---
Nervous system disorders	1 (1.8)	0	0	0	>0.9999/ ---/ ---
Dizziness	1 (1.8)	0	0	0	>0.9999/ ---/ ---
Renal and urinary disorders	0	1 (1.9)	0	0	---/ 0.4954/ ---
Urine abnormality	0	1 (1.9)	0	0	---/ 0.4954/ ---

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.

Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities in Japanese (MedDRA/J), Version 21.1.

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

Source: 添付資料 5.3.5.1-2 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、死亡又は重篤な TEAE は報告されなかった。6 例が有害事象のために治験を中止した。0.04% STN1013900 群の 3 例及び 0.02% STN1013900 群の 1 例は、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結膜充血のために治験を中止した。0.04% STN1013900 群の 1 例は、治験薬と関連ありと判断された点状表層角膜炎を発現した。0.01% STN1013900 群の 1 例は、軽度の浮動性めまいが認められたが、治験薬とおそらく関連なしと判断された。

(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) 最高矯正視力

最高矯正視力は、ランドルト環又は同等のチャートを使用して視機能の尺度として評価され、スクリーニング、適格性確認 1 及び 2 の来院時、投与後の各来院時の午前 9 時に小数視力として評価された。

試験眼及び対側眼のベースライン平均最高矯正視力は、4 群すべてにおいて小数で 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程度は、投与後いずれの来院時においても、0.01% STN1013900 群では≤0.02、0.02% STN1013900 群では≤0.04、0.04% STN1013900 群では≤0.06、プラセボ群では≤0.01 と最小限だった。

最高矯正視力がベースラインから 3 ライン以上低下した場合、臨床的に意義があると定義された。最高矯正視力が 3 ライン以上低下した被験者は 6 例だった。

2） 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査は、スクリーニング及び適格性確認来院時、すべての来院のすべての時点で実施された。

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。

3） 散瞳下眼底検査

散瞳下眼底検査はスクリーニング時及び投与後 4 週（29 日目）に実施された。

0.04% STN1013900 群の 1 例で、投与後 4 週に対側眼 (OS) に臨床的に意義のある網膜裂孔が新たに発現したと報告されたが、軽度、非重篤、治験薬とは関連がない有害事象と判断され、治験期間中に回復した。0.02% STN1013900 群の 1 例で、投与後 4 週の診察終了後に規定外の診察を受けた際に対側眼 (OS) に飛蚊症が新たに発現したと報告されたが、軽度、非重篤、治験薬とはおそらく関連がない有害事象と判断され、発現後約 2 週間以内に回復した。0.02% STN1013900 群及び 0.04% STN1013900 群各 1 例において、それぞれ臨床的に意義のある視神経乳頭陥凹拡大が報告されたが、両所見はスクリーニング時に存在しており、疾患の進行と一致していた。1 例は、投与後 4 週に臨床的に意義のある網膜上膜 (ERM) 及び網膜軟性白斑が報告されたが、軽度、非重篤、治験薬とはおそらく関連がないと判断され、発現後約 3 週間以内に回復した。被験者はスクリーニング時に ERM があった。その他の異常所見はすべてベースラインで存在しており、緑内障眼の病状/進行と一致していた。

4） C/D 比

陥凹乳頭径 (C/D) 比は眼底検査中に評価した。プラセボ群の 2 例で、臨床的に意義のある 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) の平均 C/D 比にベースラインからのわずかな変化が認められた。

5) 臨床検査

臨床検査評価は、スクリーニング／適格性確認来院時と投与後 4 週に実施された。

治験薬投与群全体で最もよく認められた血液生化学的異常所見は、投与後 4 週のグルコース、トリグリセリド、尿中クレアチニンの異常値だった。しかしながら、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。

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。

血液生化学及び血液学的変化では、投与後 4 週に臨床検査値に意義のある変化（低パニック、高パニック）が認められた被験者はいなかった。

投与後 4 週に個々の被験者で異常な尿検査 (UA) 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。

妊娠の可能性がある女性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。

6) バイタルサイン

心拍数と血圧は、スクリーニング／適格性確認来院時及び治験期間中の各来院時（午前 9:00 時点）に測定された。投与後の来院時、どの治験薬投与群でも、平均収縮期血圧 (BP)、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。

(5) 安全性の結論

有害事象の精査、並びに眼パラメータ、バイタルサイン及び臨床検査所見の評価に基づき、OAG 又は OHT の日本人被験者において 0.01、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液の QD 投与は安全で、忍容性は概して良好であった。

- 本試験では、死亡又は重篤な TEAE は報告されなかった。
- TEAE が 1 件以上発現した被験者は、0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 群でそれぞれ 21 例 (38.2%)、27 例 (50.0%) 及び 36 例 (70.6%) であり、STN1013900 点眼液の用量の増加に伴い発現割合が上昇した。
- STN1013900 群のほとんど (95.2%) の TEAE（眼及び眼以外）は軽度と報告された。
- 最も高頻度に報告された眼の TEAE は結膜充血であり、被験者の大半で軽度と評価された。
- 試験眼及び対側眼の BCVA のベースラインからの平均変化量は、いずれの投与後来院時においても臨床的に重要ではなかった。
- 結膜充血以外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。
- 収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の平均値について、いずれの投与群においても投与後の来院時に臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.6.3.2.6 結論

0.01%、0.02%及び0.04% STN1013900点眼液は、日本人被験者において、投与後4週の平均日中眼圧 (LS Mean) においてプラセボに対する優越性が示され、かつその値は臨床的に意義のあるものであった。投与後4週の平均日中眼圧 (LS Mean) （9:00、11:00、16:00の眼圧の平均値）は、プラセボ群では18.94 mmHgであったのに対し、0.01%、0.02%、0.04% STN1013900群ではそれぞれ16.53、15.82、16.06 mmHgであった。平均日中眼圧 (LS Mean) の差（STN1013900点眼液- プラセボ）は、0.01%、0.02%、0.04% STN1013900群でそれぞれ-2.41（- 3.15、-1.67）、-3.12（-3.87、-2.38）、-2.88（-3.66、-2.10）mmHgであり、プラセボ群と0.01%、0.02%、0.04% STN1013900群との差は、事前に定義された統計的に有意な水準を満たした（p値は<0.05であり、LS Mean差の点推定値は<0）。0.01% STN1013900点眼液の眼圧下降作用は、投与後4週では0.02% STN1013900点眼液及び0.04% STN1013900点眼液よりわずかに小さかった。

安全性に関しては、有害事象、眼科的パラメータ、バイタルサイン及び臨床検査所見の評価に基づき、OAG又はOHTの日本人被験者において、1日1回点眼で0.01%、0.02%及び0.04% STN1013900点眼液は安全であり、忍容性も良好であった。少なくとも1件のTEAEが発現した被験者の数は、0.01%、0.02%及び0.04% STN1013900群でそれぞれ21例 (38.2%)、27例 (50.0%)、36例 (70.6%) であり、STN1013900点眼液の用量が高いほど発現割合が高かった。最も頻繁にみられた眼のTEAEは結膜充血であるが、被験者の大多数で軽度と判断された。

結論として、0.02% STN1013900点眼液は、試験結果に基づき、最適な有効性と安全性を提供すると考えられ、STN1013900点眼液の日本人集団にとっての臨床的な至適濃度は0.02%であると判断された。

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）

添付資料 5.3.5.1-3

治験の標題: 日本人の原発性開放隅角緑内障 (POAG) 患者及び高眼圧症 (OHT) 患者を対象として、0.02% STN1013900点眼液の1日1回投与と0.4%リパスジル塩酸塩水和物点眼液（以下、0.4%リパスジル点眼液）の1日2回投与の有効性及び安全性を比較評価する単遮蔽、無作為化、多施設共同、並行群間比較、4週間試験	
治験責任医師: [redacted] 他、計27名	
治験実施施設: [redacted] 他、計27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: 2020年11月30日～2021年7月30日	開発のフェーズ: 第Ⅲ相

2.7.6.4.1 治験方法の概略

2.7.6.4.1.1 目的

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

2.7.6.4.1.2 治験方法

本試験は、日本においてPOAG又はOHTを有する日本人被験者を対象として、0.02% STN1013900点眼液を1日1回投与したときの有効性及び安全性を0.4%リパスジル点眼液の1日

2回投与と比較検討する、前向き、単遮蔽、無作為化、多施設共同、並行群間比較、4週間試験であった。

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

試験の遮断性を維持するため、STN1013900点眼液に無作為化された被験者には9:00に基剤をQD投与し、0.02% STN1013900点眼液を21:00に投与した。一方、0.4%リパスジル点眼液に無作為化された被験者には対照薬を9:00及び21:00にBID投与した。治験薬は1日目から28日目の夕方（来院6/4週目の最終来院の前夜）まで、両眼 (OU) に投与した。

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

2.7.6.4.1.3　　被験者数

登録被験者数は約240例（各群120例）を予定した。

【設定根拠】

提案する試験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の差（STN1013900 QD-リパスジル BID）を-1.1 mmHg、共通の標準偏差 (SD) を2.3と仮定し、両側有意水準5%で対立仮説を採択し帰無仮説を棄却するために90%の検出力 (1-β) を得るには、各投与群につき被験者93例（試験眼）が必要であると推定された。中止及び脱落を考慮して、目標被験者数を各群120例に設定した。

2.7.6.4.1.4　　診断及び主な組入れ基準

(1)　対象被験者

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

(2)　選択基準

本治験に参加するためには、被験者はスクリーニング来院及び各適格性確認来院時に以下の基準をすべて満たしていなければならなかった。

1. 20歳以上である
2. 両眼ともPOAG又はOHTと診断されている（片眼にPOAG、対側眼にOHTが認められる場合も可）
3. スクリーニング来院時に、投薬中の眼圧 (IOP) が少なくとも片眼について14 mmHg以上、両眼について30 mmHg未満である（本基準は未治療例にも適用する）

4. 両眼に POAG が認められる場合、2～7 日の間隔をあけた 2 回の適格性確認来院のそれぞれ 9 時に測定した試験眼における非投薬中（休薬後）の眼圧が 15 mmHg 以上、35 mmHg 未満であり、かつ 2 回目の適格性確認来院の 11 時及び 16 時に（同眼で）測定した眼圧が 15 mmHg 以上、35 mmHg 未満である。注：被験者の治験参加に対する適格性を確認するための測定では、眼圧の平均値が整数でない場合にも四捨五入しないこと
5. 両眼に OHT が認められる場合、2～7 日の間隔をあけた 2 回の適格性確認来院のそれぞれ 9 時に測定した試験眼における非投薬中（休薬後）の眼圧が 22 mmHg 以上、35 mmHg 未満であり、かつ 2 回目の適格性確認来院の 11 時及び 16 時に（同眼で）測定した眼圧が 22 mmHg 以上、35 mmHg 未満である。注：被験者の治験参加に対する適格性を確認するための測定では、眼圧の平均値が整数でない場合にも四捨五入しないこと
6. 各眼の最良矯正視力が+0.7 logMAR 以上（Snellen 視力で 20/100 以上又は小数視力 0.20 以上）である
7. 同意書に署名でき、治験期間中の指示に従う意思及び能力がある

(3) 除外基準

スクリーニング又は適格性確認時（無作為割付け時等）に以下の基準のいずれかに該当する被験者は、本治験への参加対象外であった。

眼に関する基準：

1. 本治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おそれがある、臨床上問題となる眼疾患（角膜浮腫、ぶどう膜炎又は重度の乾性角結膜炎等）が認められる。なお、緑内障が重度であり、眼圧下降点眼薬を最長 8 週間休薬した場合に視機能の低下が進行するリスクが考えられることから、休薬が安全ではないと判断された被験者を含む
2. 治験期間中に進行する可能性のある網膜疾患（黄斑浮腫、網膜剥離、糖尿病網膜症、網膜静脈閉塞症、加齢黄斑変性、病的近視等）が認められる
3. 落屑緑内障若しくは色素緑内障が認められる、閉塞隅角緑内障の既往がある又は狭隅角（Shaffer 分類でグレード 2 以下）が認められる。注：レーザー周辺虹彩切開術の既往は不可とする
4. 2 回目の適格性確認来院時の眼充血スコアが中等度 (+2) 又は重度 (+3) である
5. いずれかの眼に緑内障に対する眼内手術［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) を含む］の既往がある
6. いずれかの眼について屈折矯正手術［放射状角膜切開術、レーザー屈折矯正角膜切除術 (PRK)、レーザー角膜内切削形成術 (LASIK)、角膜クロスリンキング等］の既往がある
7. スクリーニング前 6 ヵ月以内に眼外傷の既往又はスクリーニング前 3 ヵ月以内に眼内手術若しくは屈折矯正手術以外のレーザー治療の既往がある
8. いずれかの眼に眼感染症又は眼炎症の所見（最近又は現時点）がある。スクリーニング時に、いずれかの眼に臨床上問題となる眼瞼炎、結膜炎若しくは角膜炎の所見（現在のもの）又は単純ヘルペス若しくは帯状疱疹性角膜炎の既往がある
9. いずれかの眼に角膜の評価を妨げる可能性があると治験責任医師が判断する角膜の疾患又は状態が認められる
10. いずれかの眼に現在角膜沈着物又は渦巻き角膜の所見がある
11. 本治験期間中、いずれかの眼で併用禁止薬の使用予定がある
12. 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 を超えている

13. いずれかの眼に、確実な Goldmann 圧平眼圧測定を妨げる何らかの異常（円錐角膜等）が認められている
14. 0.02% STN1013900 点眼液、0.4% リパスジル点眼液又は点眼麻酔の成分のいずれかに過敏症の既往がある
15. 正しく点眼できない、又は正しい点眼を毎回続けることができないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した

全身に関する基準：

16. 本治験を妨げる又は被験者にリスクを及ぼす可能性のある臨床上問題となる全身性疾患を有する
17. スクリーニング前 30 日以内の他の何らかの治験への参加
18. 眼圧に大きな影響を及ぼす可能性のある全身投与薬（副腎皮質ホルモンを含む薬剤等。投与経路は問わない）をスクリーニング前 30 日以内に使用した、又は本治験期間中の使用が予想される
19. 妊娠中、授乳中、妊娠を計画している、又は医学的に許容できる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、コンドームと子宮内避妊器具又はコンドームと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とペッサリーの併用）が含まれる。避妊法は、治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間は継続して使用しなければならない。成人女性は、閉経後 1 年を経過している、又は不妊手術から 3 ヵ月が経過している場合を除き、妊娠可能とみなされる。妊娠可能な女性はすべて、スクリーニング時に尿妊娠検査陰性でなければならず、かつ本治験期間中に妊娠する意図があってはならない

2.7.6.4.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

被験薬：0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：90108

STN1013900 プラセボ点眼液：ロット番号：90107

対照薬：0.4% リパスジル点眼液：ロット番号：LYOW

(2) 用法・用量

0.02% STN1013900 点眼液：1 回 1 滴、QD（午後：21:00±1 時間）、両眼点眼

STN1013900 プラセボ点眼液：1 回 1 滴、QD（午前：9:00±1 時間）、両眼点眼

0.4% リパスジル点眼液：1 回 1 滴、BID（午前及び午後：9:00±1 時間及び 21:00±1 時間）、両眼点眼

(3) 投与期間

28 日間

2.7.6.4.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1. Schedule of Visits and Procedures

						Post Day1 Treatment[1]								
Day (D)/Week (W)	Screening	Qual.#1	Qual.#2(Day1)			W1(Day8±2)			W2(Day15±3)			W4[2](Day 29±3)		
Visit	1	2	3.0	3.1	3.2	4.0	4.1	4.2	5.0	5.1	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[3]	X													
Demography	X													
Medical/Ophthalmic History	X	X	X											
Concomitant Medications	X	X	X			X			X			X		
Vital Signs (heart rate,blood pressure)	X	X	X			X			X			X		
Urine Pregnancy Test[4]	X											X		
Symptoms/AEs[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BCVA[6]	X	X	X			X			X			X		
IOP	X	X[7]	X[7]	X[7]	X[7]	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[8] / Pachymetry[9]	G/P													
Visual Field[10]	X													
Ophthalmoscopy (dilated)	X													X
Eye-Drop Instillation Evaluation.	X													
Study Medications Dispensed					X									
Study Medications Collected												X[11]		
Study Completed														X

Abbreviations: AE=adverse event; BCVA=best corrected visual acuity; IOP=Intraocular pressure.

Early Discontinuation: Visit 6.0 procedures are to be completed plus a dilated ophthalmoscopy examination.

Visit Requirements: There is no visit time requirement for Visit 1 (Screening). For Visit 2, IOP measurements will be 09:00 (+30 mins). For Visit 3, IOP will be measured at 09:00 (+30 mins), 11:00 (+30 mins) and 16:00 (±30 mins) hours. During Post Day 1 (Visit 4,5, and 6) Treatment visits, study medication at 9:00 on the day of the visit will be administered after IOP measurements at 9:00 (+30 mins).

Two subsequent IOP measurements will be taken 2 hours (±30 mins) and 7 hours (±30 mins) after the study medication in the morning, respectively.

1. If subjects develop cornea verticillata at Post Day 1 Treatment (Visit 4 to visit 6), additional evaluation of grading and location (e.g. epithelium, stroma, or endothelium) of Cornea verticillata will be conducted in parallel.
2. If a subject has an ongoing AE at the time of study completion, the ongoing AE must be followed-up and provided appropriate medical care until the event has resolved or stabilized.

Confidential

3. Subjects currently using ocular hypotensive medications must undergo a minimum washout period.

Medication Class	Minimum Washout Period
Rho kinase inhibitor	6 weeks
Prostaglandins	4 weeks
β-adrenoceptor antagonists	4 weeks
Adrenergic agonists (including α-agonists such as brimonidine and apraclonidine)	2 weeks
Muscarinic agonists (e.g., pilocarpine), carbonic anhydrase inhibitors (topical or oral)	5 days

4. Urine pregnancy test for women of childbearing potential is required.
5. Ocular symptoms: Subjects will be queried at each visit "How are you feeling?" and treatment emergent AEs beginning at Visit 4 will be documented on the AE form. Additional symptoms reported after screening and before randomization will be documented on the medical history form. Adverse events will be recorded for every study visit (i.e., at 09:00,11:00, and 16:00 hours) as needed.
6. BCVA testing should precede IOP measurement, the administration of topical anesthetic agents, or any examination requiring contact with the anterior segment.
7. Individuals returning at an Unscheduled Visit within 1 week to re-attempt IOP qualification are required to only re-measure IOP in both eyes.
8. Gonioscopy evaluation up to 3 months prior to randomization is acceptable.
9. Pachymetry within 1 week prior to screening is acceptable.
10. Entry visual field evaluation up to 3 months prior to randomization is acceptable. Visual field collection must meet the requirement for automated threshold visual field assessment (e.g., 30-2 or 24-2 Humphrey) and reliability.
11. Collect kit(s) dispensed during the Day 1 visit, after dosing their masked medication in the morning.

Confidential

2.7.6.4.1.7　　併用禁止薬及び併用禁止療法

併用禁止薬及び療法には、以下のものが含まれる。

- すべての眼圧下降薬（処方薬または市販薬）
- 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）

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による全身療法は、スクリーニング前の 30 日間から治験期間中、用法及び用量、薬剤が一貫している場合は許可された。

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 分前にコンタクトレンズを外し、点眼後 30 分装用しないようにした。

2.7.6.4.1.8　　評価項目

（1）　有効性評価項目

1）　主要評価項目

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

2）　副次評価項目

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

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

- 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

- 眼局所及び全身性の有害事象 (AE)
- 最高矯正視力
- 細隙灯顕微鏡検査の他覚所見
- 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

- 心拍数及び血圧により測定する全身安全性評価
- 妊娠検査（妊娠可能な女性）

2.7.6.4.1.9 統計手法

(1) 解析対象集団

1) ITT 解析対象集団

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。

2) PP 解析対象集団

PP 解析対象集団は、副次的有効性解析対象集団であり、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 ITT 解析対象集団の部分集団として定義した。

3) 安全性解析対象集団

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。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計及びベースライン特性は、ITT 集団を使用して投与グループ別に記述的に要約された。

(3) 有効性

1) 主要評価項目

主要評価項目の主解析では、ITT 解析対象集団を用いて、欠測値をマルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 法及び回帰に基づく多重代入法 (MI) による補完後に、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)を行った。平均日中眼圧 (LS Mean) の差（STN1013900 QD-リパスジル BID）を両側 p 値及び 95%信頼区間（CI）とともに示した。STN1013900 のリパスジルに対する優越性の成功基準は、0 に対する平均眼圧の差（STN1013900 QD-リパスジル BID）の検定の両側 p 値が 0.05 以下、かつ平均日中眼圧 (LS Mean) の差の点推定値が 0 未満であることと定義した。ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団を対象に、観測データのみ (ODO) 及び最終観測値による欠測値の補完法(LOCF)を用いて主解析を実施し、結果の頑健性を検証した。さらに、主要評価項目の副次的解析は、MI、LOCF 及び ODO を用いた ITT 及び PP 解析対象集団において 0.02% STN1013900 QD と 0.4% リパスジル BID の比較を個々の 2 標本 t 検定及び 95% t 分布 CI を用いて実施した。

2) 副次評価項目

主要評価項目の主解析及び副次的解析は、以下の副次評価項目についても実施した。

- 投与後 1 週及び 2 週（それぞれ 8 日目及び 15 日目）の平均日中眼圧の平均値
- 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
- 投与後の各時点における平均眼圧値
- 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

主用評価項目の解析と同様にそれぞれの応答変数のベースライン眼圧を共変量とした共分散分析法 (ANCOVA)/2 標本 t 検定を用いて解析した。また、投与後の各時点及び来院時の眼圧について、ODO を用いた ITT 解析対象集団を対象に反復測定混合効果モデル (MMRM) を実施した。ODO を用いた ITT 解析対象集団を対象に、各時点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及び日中眼圧で調整したベースラインからの平均変化率を、0.02% STN1013900 QD と 0.4% リパスジル BID との間で 2 標本 t 検定を用いて解析した。ODO を用いた ITT 及び PP 解析対象集団を対象に、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について、Fisher の正確検定（両側 p 値）を用いて、STN1013900 群とリパスジル群との差を検定した。

(4) 安全性

安全性データは、安全性解析対象集団を用いて、カテゴリー変数については頻度及び割合、連続変数については眼の数、平均値、標準偏差 (SD)、中央値、最小値及び最大値を投与群別、来院別及び時点別に要約した。AE の器官別大分類 (SOC)、基本語 (PT) のコード化は MedDRA/J（23.1 版）を用いた。細隙灯顕微鏡検査は、Fisher の正確検定を用いて要約し、ベースラインから重症度のグレードが 1 以上上昇した被験者数と割合、及び臨床的に問題となる細隙灯顕微鏡検査所見が認められた被験者数と割合を投与群間で比較した。結膜充血については、連続変数による要約統計量、2 標本 t 検定及び Wilcoxon 順位和検定を用いて試験眼と対側眼についてそれぞれ投与群間の差を検定し、ベースラインから臨床的に重要な増加が認められた被験者の数及び割合を要約した。

有害事象、視力 (VA) の結果、ベースラインから 3 ライン以上の視力低下が認められた被験者、細隙灯顕微鏡検査パラメータの結果及び基準の変化が認められた被験者、散瞳下眼底検査の結果及び基準の変化が認められた被験者、バイタルサインの結果並びに尿妊娠検査の結果について被験者一覧を示した。

2.7.6.4.2 結果の要約

2.7.6.4.2.1 症例の内訳

合計 260 例が同意取得、適格性スクリーニングを受け、うち 15 例がスクリーニング脱落となり、245 例が無作為に割付けられた（STN1013900 群 122 例、リパスジル群 123 例）。合計で 238 例が試験を完了し、7 例が中止した（表 2.7.6.4-2）。

Confidential

表 2.7.6.4-2. Subject Disposition

	0.02% STN1013900 QD n (%)	Ripasudil 0.4% BID n (%)	All Subjects n (%)
Total Screened	N/A	N/A	260
Screen Failures	N/A	N/A	15
Randomized to Blinded Study Medication	122	123	245
Dosed with Blinded Study Medication	122 (100.0)	123 (100.0)	245 (100.0)
Did Not Dose with Blinded Study Medication	0	0	0
Analysis Populations [1]			
Intent-to-Treat (ITT)	122 (100.0)	123 (100.0)	245 (100.0)
Per-Protocol (PP)	121 (99.2)	122 (99.2)	243 (99.2)
Safety	122 (100.0)	123 (100.0)	245 (100.0)
Study Completion			
Completed	118 (96.7)	120 (97.6)	238 (97.1)
Discontinued	4 (3.3)	3 (2.4)	7 (2.9)
Reason for Discontinuation [2]			
Lack of Efficacy	0	0	0
Adverse Event	2 (50.0)	3 (100.0)	5 (71.4)
Withdrawal of Consent	2 (50.0)	0	2 (28.6)
Non-Compliance	0	0	0
Lost to Follow-up	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
Protocol Deviations [3][4]			
Any Deviation	13 (10.7)	8 (6.5)	21 (8.6)
Major Deviation	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Minor Deviation	12 (9.8)	7 (5.7)	19 (7.8)
Deviation Related to COVID-19	0	0	0
Major Deviation	0	0	0
Minor Deviation	0	0	0

Abbreviations: BID = Twice per Day; N/A = Not Applicable; QD = Once per Day.
Note: Percentages are based on randomized subjects in each treatment group unless otherwise noted.
[1] For the treatment assignments, ITT includes subjects as Randomized; Safety and PP include subjects as Treated.
[2] Percentages are based on the total number of discontinuations.
[3] Severities of the deviations were assigned by the Sponsor prior to database lock and unmasking.
[4] Subjects with multiple deviations are only counted once in each category.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.1.1, Listing 16.1.7, 16.2.1.1, 16.2.1.2, 16.2.1.3, 16.2.2, 16.2.3.1, 16.2.3.2

Confidential

2.7.6.4.2.2 解析対象集団

各解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。

2.7.6.4.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

表 2.7.6.4-3 に、ITT 解析対象集団の被験者の人口統計学的及びベースライン特性の要約を示した。被験者の平均年齢は 61.7 歳で、大多数 (72.7%) の試験眼が POAG と診断されていた。被験者の約 75% (185/245) はいずれかの眼圧下降薬を点眼しており、被験者の 57%は過去にプロスタグランジン薬を点眼していた。

STN1013900 群では、リパスジル群と比較して女性の割合がわずかに高かったが（63.9% 対 53.7%)、その他のすべての人口統計的及びベースライン特性は、両群間で類似していた。

表 2.7.6.4-3. Demographics and Baseline Demographics and Baseline Characteristics by Treatment Group (Intent- to-Treat Population)

Variable	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)	All Subjects (N=245)	p-value [1]
Sex, n (%)				
Male	44 (6.1)	57 (46.3)	101 (41.2)	0.1197
Female	78 (63.9)	66 (53.7)	144 (58.8)	
Age (years)				
N	122	123	245	0.7318
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)	0.7021
>= 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)	0.7747
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	0.5363
Mean (SD)	294.0 (247.59)	315.4 (289.19)	304.7 (268.94)	
Median	220.5	212.0	219.0	

Variable	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)	All Subjects (N=245)	p-value [1]
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)	0.0934
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)	0.3024
Prostaglandin Therapy	74 (60.7)	66 (53.7)	140 (57.1)	
Time on Prior Hypotensive Therapy (weeks)				
N	93	92	185	0.2315
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	0.2161
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	0.3840
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	0.5989
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	0.4933
Mean (SD)	543.32 (33.106)	546.27 (34.156)	544.80 (33.600)	
Median	547.75	545.50	546.00	
Min, Max	462.5, 614.5	436.0, 619.0	436.0, 619.0	

Variable	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)	All Subjects (N=245)	p-value [1]
Cup to Disc Ratio at V1: Screening - Study Eye				
N	122	123	245	0.4016
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	0.6047
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	0.1550
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	0.0805
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. *p-value < 0.05; **p-value < 0.01; ***p-value < 0.001.
[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 5.3.5.1-3 Table 14.1.2, Listing 16.2.4.1, 16.2.4.3, 16.2.4.4, 16.2.4.6, 16.2.4.7, 16.2.6, 16.2.10.3

2.7.6.4.2.4 有効性

(1) 主要評価項目

1) 投与後 4 週の平均日中眼圧（ITT 解析対象集団）

表 2.7.6.4-4 に示すように、投与後 4 週における STN1013900 群とリパスジル群の平均日中眼圧 (LS Mean) は、有意水準 0.05 で両側 p 値が< 0.0001 であったことから、投与後 4 週の眼圧下降作用において、STN1013900 群のリパスジル群に対する優越性が検証された。対側眼においても同様の結果が得られた。

表 2.7.6.4-4. ANCOVA for Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (IOP; mmHg) at Week 4 –Multiple Imputations (Intent- to Treat Population)

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

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

(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）の平均日中眼圧の平均値

表 2.7.6.4-5 に示すように、投与後 1 週及び 2 週の来院時に STN1013900 群は、リパスジル群と比較して、平均日中眼圧 (LS Mean) が有意水準 0.05 で統計的に有意に低かった (p<0.0001)。

表 2.7.6.4-5. ANCOVA for Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (mmHg) at Weeks 1 and 2 - Multiple Imputations (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)
V4: Week 1 (Day 8) - Diurnal Mean		
n	122	123
LS Mean	16.28	17.87
SE	0.143	0.141
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.59	
SE for the Difference	0.201	
95% 2-Sided CI	(-1.98, -1.20)	
p-value	<0.0001***	

Visit Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)
V5: Week 2 (Day 15) - Diurnal Mean		
n	122	123
LS Mean	16.02	17.83
SE	0.168	0.166
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.81	
SE for the Difference	0.236	
95% 2-Sided CI	(-2.28, -1.35)	
p-value	<0.0001***	

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; BID = Twice per Day; CI = Confidence Interval; LS = Least Squares; QD = Once per Day; SE = Standard Error.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. The ANCOVA model uses mean diurnal IOP at Week 1 or Week 2 as the response variable with baseline mean diurnal IOP as a covariate and treatment as the main effect where mean diurnal IOP is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points. *p-value < 0.05; **p-value < 0.01; ***p-value < 0.001.
[1] Difference from Ripasudil, SE for the difference, CI, and p-value are based on an ANCOVA comparing 0.02% STN1013900 with Ripasudil 0.4%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.2, Listing 16.2.6

2) 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

適格性確認来院 2 をベースライン測定として、平均日中眼圧の変化量を評価した。表 2.7.6.4-6 に示すように、投与後の各来院において、STN1013900 群ではリパスジル群と比較して、平均日中眼圧のベースラインからの平均低下量が大きく、有意水準 0.05 で統計的に有意であった (p <0.0001)。平均日中眼圧のベースラインからの平均変化量は、STN1013900 群では-4.34～-4.65 mmHg、リパスジル群では -2.81～-2.98 mmHg であった。平均日中眼圧のベースラインからの変化量は、STN1013900 群の方が少なくとも -1.53mmHg 下降した。同様の結果が対側眼でも得られた。

表 2.7.6.4-6. Mean and Mean Change from Baseline in Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Visit and Time Point - Multiple Imputations (Intent -to- Treat Population)

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

Confidential

	0.02% STN1013900 QD (N=122)		Ripasudil 0.4% BID (N=123)	
p-value	0.2161			
V2: Qualification Visit 1, 09:00 Hours				
n	122		123	
Mean (SE)	20.385 (0.2566)		21.256 (0.3362)	
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-0.87			
SE for the Difference	0.423			
95% 2-Sided CI	(-1.70, -0.04)			
p-value	0.0408*			
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 09:00 Hours				
n	122		123	
Mean (SE)	20.779 (0.2579)		21.260 (0.3256)	
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-0.48			
SE for the Difference	0.416			
95% 2-Sided CI	(-1.30, 0.34)			
p-value	0.2480			
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 11:00 Hours				
n	122		123	
Mean (SE)	20.484 (0.2641)		20.874 (0.3215)	
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-0.39			
SE for the Difference	0.416			
95% 2-Sided CI	(-1.21, 0.43)			
p-value	0.3494			
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 16:00 Hours				
n	122		123	
Mean (SE)	20.164 (0.2642)		20.358 (0.3348)	
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-0.19			
SE for the Difference	0.427			
95% 2-Sided CI	(-1.03, 0.65)			
p-value	0.6502			
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), Diurnal Mean				
N	122		123	
Mean (SE)	20.475 (0.2510)		20.830 (0.3198)	
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-0.35			
SE for the Difference	0.407			
95% 2-Sided CI	(-1.16, 0.45)			
p-value	0.3840			
V4: Week 1 (Day 8), 09:00 Hours				
n	122	122	123	123
Mean (SE)	16.733 (0.2311)	-4.046 (0.1772)	19.106 (0.3573)	-2.154 (0.1668)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.37	-1.89		

	0.02% STN1013900 QD (N=122)		Ripasudil 0.4% BID (N=123)	
SE for the Difference	0.426	0.243		
95% 2-Sided CI	(-3.21, -1.54)	(-2.37, -1.41)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V4: Week 1 (Day 8), 11:00 Hours				
n	122	122	123	123
Mean (SE)	15.841 (0.2291)	-4.643 (0.1900)	17.155 (0.3398)	-3.719 (0.1761)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.31	-0.92		
SE for the Difference	0.410	0.259		
95% 2-Sided CI	(-2.12, -0.51)	(-1.43, -0.42)		
p-value	0.0014**	0.0004***		
V4: Week 1 (Day 8), 16:00 Hours				
n	122	122	123	123
Mean (SE)	15.831 (0.2312)	-4.333 (0.2093)	17.788 (0.3217)	-2.570 (0.1896)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.96	-1.76		
SE for the Difference	0.396	0.282		
95% 2-Sided CI	(-2.73, -1.18)	(-2.31, -1.21)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V4: Week 1 (Day 8), Diurnal Mean				
n	122	122	123	123
Mean (SE)	16.134 (0.2147)	-4.341 (0.1603)	18.016 (0.3263)	-2.814 (0.1397)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.88	-1.53		
SE for the Difference	0.391	0.212		
95% 2-Sided CI	(-2.65, -1.12)	(-1.94, -1.11)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V5: Week 2 (Day 15), 09:00 Hours				
n	122	122	123	123
Mean (SE)	16.561 (0.2427)	-4.218 (0.2037)	19.163 (0.3586)	-2.097 (0.1934)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.60	-2.12		
SE for the Difference	0.434	0.281		
95% 2-Sided CI	(-3.45, -1.75)	(-2.67, -1.57)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V5: Week 2 (Day 15), 11:00 Hours				
n	122	122	123	123
Mean (SE)	15.481 (0.2513)	-5.003 (0.2101)	17.150 (0.3414)	-3.724 (0.2059)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.67	-1.28		
SE for the Difference	0.424	0.294		
95% 2-Sided CI	(-2.50, -0.84)	(-1.85, -0.70)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V5: Week 2 (Day 15), 16:00 Hours				
n	122	122	123	123

	0.02% STN1013900 QD (N=122)		Ripasudil 0.4% BID (N=123)	
Mean (SE)	15.582 (0.2480)	-4.582 (0.2052)	17.623 (0.3472)	-2.734 (0.2232)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.04	-1.85		
SE for the Difference	0.427	0.302		
95% 2-Sided CI	(-2.88, -1.20)	(-2.44, -1.25)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V5: Week 2 (Day 15), Diurnal Mean				
n	122	122	123	123
Mean (SE)	15.874 (0.2281)	-4.601 (0.1728)	17.979 (0.3366)	-2.852 (0.1759)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.10	-1.75		
SE for the Difference	0.407	0.247		
95% 2-Sided CI	(-2.90, -1.31)	(-2.23, -1.27)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V6: Week 4 (Day 29), 09:00 Hours				
n	122	122	123	123
Mean (SE)	16.421 (0.2278)	-4.357 (0.1982)	18.980 (0.3487)	-2.281 (0.1964)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.56	-2.08		
SE for the Difference	0.417	0.278		
95% 2-Sided CI	(-3.38, -1.74)	(-2.62, -1.53)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V6: Week 4 (Day 29), 11:00 Hours				
n	122	122	123	123
Mean (SE)	15.387 (0.2436)	-5.096 (0.2031)	17.015 (0.3366)	-3.859 (0.1879)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.63	-1.24		
SE for the Difference	0.416	0.277		
95% 2-Sided CI	(-2.44, -0.81)	(-1.78, -0.69)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V6: Week 4 (Day 29), 16:00 Hours				
n	122	122	123	123
Mean (SE)	15.660 (0.2434)	-4.504 (0.2157)	17.547 (0.3295)	-2.811 (0.2074)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.89	-1.69		
SE for the Difference	0.409	0.298		
95% 2-Sided CI	(-2.69, -1.08)	(-2.28, -1.11)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		
V6: Week 4 (Day 29), Diurnal Mean				
n	122	122	123	123
Mean (SE)	15.823 (0.2199)	-4.653 (0.1701)	17.847 (0.3246)	-2.983 (0.1622)
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.02	-1.67		
SE for the Difference	0.393	0.235		
95% 2-Sided CI	(-2.79, -1.26)	(-2.13, -1.21)		
p-value	<0.0001***	<0.0001***		

Abbreviations: BID = Twice per Day; CI = Confidence Interval; IOP = Intraocular Pressure; QD = Once per Day; SE = Standard Error.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. Change from baseline is defined as post-baseline IOP minus the baseline time-consistent IOP. For treatment group comparisons, the difference is derived by subtracting the Ripasudil 0.4% BID mean from the 0.02% STN1013900 QD mean. The diurnal IOP mean is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points. Notice the multiple imputations were only performed at scheduled post-treatment visit and time point. *p-value < 0.05; **p-value < 0.01; ***p-value < 0.001.
[1] Difference from Ripasudil, SE for the difference, CI, and p-value are based on two-sample t-tests comparing 0.02% STN1013900 with Ripasudil 0.4%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.2.2.1.1, Listing 16.2.6

3) 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

表 2.7.6.4-6 に示すように、STN1013900 群ではリパスジル群と比較して、日中眼圧調整ベースラインからの平均眼圧低下が大きく、投与後 1 週、2 週、4 週のすべての来院時の午前 9 時、午前 11 時、午後 4 時の各時点で有意水準 0.05 で統計的に有意（p≤ 0.001）だった。ベースラインからの眼圧の平均変化量は、投与後の各時点において、STN1013900 群では -4.05 ～ -5.10 mmHg、リパスジル群では -2.10 ～ -3.86 mmHg の範囲であった。同様の結果が対側眼でも得られた。

4) 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

表 2.7.6.4-7 に示すように、STN1013900 群ではリパスジル群と比較して、投与後すべての来院時において、平均日中眼圧のベースラインからの平均変化率の低下が大きく、有意水準 0.05 で統計的に有意であった (p < 0.0001)。平均日中眼圧のベースラインからの平均変化率は、STN1013900 群では -21.01 ～ -22.62%、リパスジル群では -13.49 ～ -14.34%であった。同様の結果が対側眼でも認められた。

表 2.7.6.4-7. Mean Percent Change from Baseline in Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Visit and Time Point– Observed Data (Intent-to-Treat Population)

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

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) Percent Change from Baseline	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Percent Change from Baseline
V4: Week 1 (Day 8), 11:00 Hours		
n	118	121
Mean (SD)	-22.403 (8.8977)	-18.050 (8.8376)
Median	-23.467	-18.000
Min, Max	-50.00, 0.00	-41.94, 5.56
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-4.35	
SE for the Difference	1.147	
95% 2-Sided CI	(-6.61, -2.09)	
p-value	0.0002***	
V4: Week 1 (Day 8), 16:00 Hours		
N	118	121
Mean (SD)	-21.123 (10.1415)	-12.318 (9.6094)
Median	-21.502	-11.765
Min, Max	-42.86, 17.14	-34.09, 11.76
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-8.81	
SE for the Difference	1.278	
95% 2-Sided CI	(-11.32, -6.29)	
p-value	<0.0001***	
V4: Week 1 (Day 8), Diurnal Mean		
n	120	123
Mean (SD)	-21.007 (7.5325)	-13.489 (7.3300)
Median	-21.354	-14.053
Min, Max	-37.30, -1.65	-36.18, 3.45
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-7.52	
SE for the Difference	0.953	
95% 2-Sided CI	(-9.40, -5.64)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 09:00 Hours		
n	118	121
Mean (SD)	-20.056 (9.5331)	-9.982 (9.8125)
Median	-20.000	-10.638
Min, Max	-40.43, 9.09	-32.26, 18.75
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-10.07	
SE for the Difference	1.252	
95% 2-Sided CI	(-12.54, -7.61)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 11:00 Hours		
n	118	121
Mean (SD)	-24.294 (9.9866)	-17.868 (10.1028)
Median	-25.000	-17.647

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) Percent Change from Baseline	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Percent Change from Baseline
Min, Max	-50.00, 5.88	-42.00, 13.64
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-6.43	
SE for the Difference	1.300	
95% 2-Sided CI	(-8.99, -3.87)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 16:00 Hours		
n	118	121
Mean (SD)	-22.545 (10.1944)	-13.131 (11.5229)
Median	-23.669	-13.043
Min, Max	-43.59, 18.75	-38.30, 27.27
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-9.41	
SE for the Difference	1.409	
95% 2-Sided CI	(-12.19, -6.64)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), Diurnal Mean		
n	118	121
Mean (SD)	-22.392 (8.2376)	-13.756 (8.8680)
Median	-23.032	-14.053
Min, Max	-42.04, 5.66	-31.91, 19.44
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-8.64	
SE for the Difference	1.108	
95% 2-Sided CI	(-10.82, -6.45)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), 09:00 Hours		
n	118	120
Mean (SD)	-20.663 (9.3076)	-10.755 (10.1001)
Median	-21.739	-11.765
Min, Max	-42.31, 12.50	-33.33, 27.78
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-9.91	
SE for the Difference	1.260	
95% 2-Sided CI	(-12.39, -7.43)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), 11:00 Hours		
n	118	120
Mean (SD)	-24.793 (9.4826)	-18.594 (9.4498)
Median	-25.543	-18.634
Min, Max	-44.44, 0.00	-50.00, 16.67
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-6.20	
SE for the Difference	1.227	
95% 2-Sided CI	(-8.62, -3.78)	
p-value	<0.0001***	

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) Percent Change from Baseline	Ripasudil 0.4% BID (N=123) Percent Change from Baseline
V6: Week 4 (Day 29), 16:00 Hours		
n	118	120
Mean (SD)	-22.055 (10.5765)	-13.363 (10.3477)
Median	-22.902	-13.485
Min, Max	-42.86, 20.00	-41.67, 17.65
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-8.69	
SE for the Difference	1.356	
95% 2-Sided CI	(-11.36, -6.02)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), Diurnal Mean		
n	118	120
Mean (SD)	-22.623 (8.0049)	-14.335 (8.2466)
Median	-23.081	-14.222
Min, Max	-39.73, 0.00	-36.22, 18.50
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-8.29	
SE for the Difference	1.054	
95% 2-Sided CI	(-10.36, -6.21)	
p-value	<0.0001***	

Abbreviations: BID = Twice per Day; CI = Confidence Interval; ODO = Observed Data Only; QD = Once per Day; SE = Standard Error.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. Percent change from baseline is defined as: [(Post-baseline IOP minus the Time-Consistent Baseline IOP)/ Baseline Time-Consistent IOP]*100. The diurnal IOP mean is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points. *p-value < 0.05; **p-value < 0.01; ***p-value < 0.001.
[1] Difference from Ripasudil, SE for the difference, CI, and p-value are based on two-sample t-tests comparing 0.02% STN1013900 with Ripasudil 0.4%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.2.4.1, Listing 16.2.6

5) 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

表 2.7.6.4-7 に示すように、STN1013900 群ではリパスジル群と比較して、投与後すべての時点において、ベースラインからの平均変化率において眼圧の大きな低下が認められ、有意水準 0.05 で統計的に有意 ($p \leq 0.001$) であった。眼圧の平均変化率は、STN1013900 群では -19.31～ -24.79%、リパスジル群では -9.98 ～-18.59%であった。対側眼でも同様の結果が得られた。

6) 投与後の各時点における平均眼圧値

表 2.7.6.4-8 に示すように、平均日中眼圧 (LS Mean) は、投与後のすべての時点において、STN1013900 群（15.54～16.94 mmHg）がリパスジル群（16.86～18.97 mmHg）と比較して統計的に有意水準 0.05 で有意に ($p < 0.0001$) 低かった。

さらに、MMRM 法による観察データを使用した眼圧評価は、平均眼圧の主解析を裏付け、投与後のすべての時点において、STN1013900 群がリパスジル群と比較して、統計的に有意な群間差があった（表 2.7.6.4-9）。

表 2.7.6.4-8. ANCOVA for Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) at Each Post-Treatment Time Point –Multiple Imputations (Intent-to-Treat Population)

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)
V4: Week 1 (Day 8), 09:00 Hours		
N	122	123
LS Mean	16.94	18.90
SE	0.168	0.166
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.96	
SE for the Difference	0.237	
95% 2-Sided CI	(-2.43, -1.50)	
p-value	<0.0001***	
V4: Week 1 (Day 8), 11:00 Hours		
N	122	123
LS Mean	16.00	17.00
SE	0.174	0.172
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.01	
SE for the Difference	0.245	
95% 2-Sided CI	(-1.48, -0.53)	
p-value	<0.0001***	
V4: Week 1 (Day 8), 16:00 Hours		
N	122	123
LS Mean	15.90	17.72
SE	0.182	0.179
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.82	
SE for the Difference	0.254	
95% 2-Sided CI	(-2.32, -1.32)	
p-value	<0.0001***	
V4: Week 1 (Day 8), Diurnal Mean		
n	122	123
LS Mean	16.28	17.87
SE	0.143	0.141
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.59	
SE for the Difference	0.201	
95% 2-Sided CI	(-1.98, -1.20)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 09:00 Hours		
n	122	123

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)
LS Mean	16.76	18.97
SE	0.193	0.190
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.21	
SE for the Difference	0.271	
95% 2-Sided CI	(-2.74, -1.68)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 11:00 Hours		
n	122	123
LS Mean	15.63	17.00
SE	0.199	0.196
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.37	
SE for the Difference	0.279	
95% 2-Sided CI	(-1.91, -0.82)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 16:00 Hours		
n	122	123
LS Mean	15.66	17.55
SE	0.203	0.199
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.90	
SE for the Difference	0.283	
95% 2-Sided CI	(-2.45, -1.34)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), Diurnal Mean		
n	122	123
LS Mean	16.02	17.83
SE	0.168	0.166
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.81	
SE for the Difference	0.236	
95% 2-Sided CI	(-2.28, -1.35)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), 09:00 Hours		
n	122	123
LS Mean	16.61	18.79
SE	0.188	0.186
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.18	
SE for the Difference	0.264	
95% 2-Sided CI	(-2.70, -1.67)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), 11:00 Hours		
n	122	123
LS Mean	15.54	16.86
SE	0.186	0.184
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.32	

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)
SE for the Difference	0.262	
95% 2-Sided CI	(-1.84, -0.81)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), 16:00 Hours		
n	122	123
LS Mean	15.73	17.48
SE	0.195	0.193
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.75	
SE for the Difference	0.273	
95% 2-Sided CI	(-2.28, -1.21)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), Diurnal Mean		
n	122	123
LS Mean	15.96	17.71
SE	0.157	0.155
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.74	
SE for the Difference	0.221	
95% 2-Sided CI	(-2.17, -1.31)	
p-value	<0.0001***	

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; BID = Twice per Day; CI = Confidence Interval; LS = Least Squares; QD = Once per Day; SE = Standard Error.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. The ANCOVA model uses the corresponding IOP result at each time point as the response variable with baseline IOP result as a covariate and treatment as the main effect. The diurnal IOP mean is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points. *p-value < 0.05; **p-value < 0.01; ***p-value < 0.001.
[1] Difference from Ripasudil, SE for the difference, CI, and p-value are based on an ANCOVA comparing 0.02% STN1013900 with Ripasudil 0.4%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.2.1.1.3, Listing 16.2.6

表 2.7.6.4-9. MMRM for Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Visit and Time Point – ITT Population (ODO)

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)
V4: Week 1 (Day 8), 09:00 Hours		
n	120	123
LS Mean	16.60	18.72
SE	0.186	0.184
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.12	
SE for the Difference	0.262	
95% 2-Sided CI	(-2.64, -1.61)	
p-value	<0.0001***	

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)
V4: Week 1 (Day 8), 11:00 Hours		
n	118	121
LS Mean	15.89	17.00
SE	0.184	0.182
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.11	
SE for the Difference	0.259	
95% 2-Sided CI	(-1.62, -0.60)	
p-value	<0.0001***	
V4: Week 1 (Day 8), 16:00 Hours		
n	118	121
LS Mean	16.05	17.95
SE	0.185	0.182
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.89	
SE for the Difference	0.259	
95% 2-Sided CI	(-2.40, -1.38)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 09:00 Hours		
n	118	121
LS Mean	16.43	18.78
SE	0.204	0.202
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.34	
SE for the Difference	0.287	
95% 2-Sided CI	(-2.91, -1.78)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 11:00 Hours		
n	118	121
LS Mean	15.53	17.00
SE	0.205	0.203
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.47	
SE for the Difference	0.289	
95% 2-Sided CI	(-2.04, -0.91)	
p-value	<0.0001***	
V5: Week 2 (Day 15), 16:00 Hours		
n	118	121
LS Mean	15.80	17.78
SE	0.207	0.204
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.98	
SE for the Difference	0.291	
95% 2-Sided CI	(-2.55, -1.41)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), 09:00 Hours		

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122)	Ripasudil 0.4% BID (N=123)
n	118	120
LS Mean	16.29	18.59
SE	0.195	0.194
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-2.30	
SE for the Difference	0.275	
95% 2-Sided CI	(-2.84, -1.76)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), 11:00 Hours		
n	118	120
LS Mean	15.43	16.86
SE	0.194	0.192
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.43	
SE for the Difference	0.273	
95% 2-Sided CI	(-1.97, -0.89)	
p-value	<0.0001***	
V6: Week 4 (Day 29), 16:00 Hours		
n	118	120
LS Mean	15.88	17.70
SE	0.198	0.196
Difference from Ripasudil 0.4% BID [1]	-1.82	
SE for the Difference	0.278	
95% 2-Sided CI	(-2.37, -1.27)	
p-value	<0.0001***	

Abbreviations: BID = Twice per Day; CI = Confidence Interval; IOP = Intraocular Pressure; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model Repeated Measures; ODO = Observed Data Only; QD = Once per Day; SE = Standard Error.
Note: The MMRM model uses treatment, visit, time point, treatment*visit, treatment*time point, visit*time point, and treatment*visit*time point as fixed effects, time-matched baseline IOP as covariate, and an unstructured covariance structure to model within subject and between visit and time point variances. *p-value < 0.05; **p-value < 0.01; ***p-value < 0.001.
[1] Difference from Ripasudil, SE for the difference, CI, and p-value are based on an MMRM comparing 0.02% STN1013900 with Ripasudil 0.4%.
Source:: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.2.3, Listing 16.2.6

7） 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

治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週の平均日中眼圧について、変化量及び変化率を達成した被験者の割合では、STN1013900 群は、治験期間中のすべての投与後来院時においてリパスジル群と比較して高い被験者割合を示した。

表 2.7.6.4-10 に示すように、投与後 4 週に、STN1013900 群の被験者の 22.9%が平均日中眼圧 が 14 mmHg 以下であったのに対し、リパスジル群では 12.5%であった。

表 2.7.6.4-10. Categorical Summary in Study Eye Diurnal Mean Intraocular Pressure (mmHg) by Visit - Observed Data (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) n (%)	Ripasudil 0.4% BID (N=123) n (%)	p-value [3]
V4: Week 1 (Day 8) - Diurnal Mean			
IOP (mmHg)	120	123	
<= 24	120 (100.0)	116 (94.3)	0.0143*
<= 23	119 (99.2)	112 (91.1)	0.0053**
<= 22	119 (99.2)	110 (89.4)	0.0014**
<= 21	117 (97.5)	105 (85.4)	0.0009***
<= 20	115 (95.8)	96 (78.0)	<0.0001***
<= 19	105 (87.5)	82 (66.7)	0.0001***
<= 18	97 (80.8)	68 (55.3)	<0.0001***
<= 17	80 (66.7)	53 (43.1)	0.0003***
<= 16	65 (54.2)	42 (34.1)	0.0019**
<= 15	44 (36.7)	27 (22.0)	0.0162*
<= 14	28 (23.3)	14 (11.4)	0.0172*
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	120	123	
>= 0	120 (100.0)	121 (98.4)	0.4980
>= 2	109 (90.8)	89 (72.4)	0.0002***
>= 4	74 (61.7)	28 (22.8)	<0.0001***
>= 6	21 (17.5)	3 (2.4)	<0.0001***
>= 8	4 (3.3)	0	0.0580
>= 10	0	0	---
V4: Week 1 (Day 8) - Diurnal Mean			
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	120	123	
>= 5	118 (98.3)	106 (86.2)	0.0005***
>= 10	109 (90.8)	84 (68.3)	<0.0001***
>= 15	91 (75.8)	53 (43.1)	<0.0001***
>= 20	69 (57.5)	22 (17.9)	<0.0001***
>= 25	34 (28.3)	7 (5.7)	<0.0001***
>= 30	15 (12.5)	2 (1.6)	0.0008***
>= 35	3 (2.5)	1 (0.8)	0.3658
>= 40	0	0	---
V5: Week 2 (Day 15) - Diurnal Mean			
IOP (mmHg)	118	121	
<= 24	118 (100.0)	114 (94.2)	0.0143*
<= 23	118 (100.0)	113 (93.4)	0.0070**
<= 22	117 (99.2)	108 (89.3)	0.0014**

Confidential

Visit Statistic	0.02% STN1013900 QD (N=122) n (%)	Ripasudil 0.4% BID (N=123) n (%)	p-value [3]
<= 21	116 (98.3)	106 (87.6)	0.0017**
<= 20	113 (95.8)	93 (76.9)	<0.0001***
<= 19	106 (89.8)	87 (71.9)	0.0005***
<= 18	92 (78.0)	76 (62.8)	0.0112*
<= 17	82 (69.5)	56 (46.3)	0.0004***
<= 16	67 (56.8)	41 (33.9)	0.0004***
<= 15	46 (39.0)	24 (19.8)	0.0017**
<= 14	35 (29.7)	12 (9.9)	0.0001***
V5: Week 2 (Day 15) - Diurnal Mean			
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	118	121	
>= 0	117 (99.2)	113 (93.4)	0.0357*
>= 2	111 (94.1)	86 (71.1)	<0.0001***
>= 4	81 (68.6)	30 (24.8)	<0.0001***
>= 6	32 (27.1)	10 (8.3)	0.0001***
>= 8	6 (5.1)	0	0.0136*
>= 10	0	0	---
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	118	121	
>= 5	116 (98.3)	102 (84.3)	0.0001***
>= 10	108 (91.5)	84 (69.4)	<0.0001***
>= 15	97 (82.2)	52 (43.0)	<0.0001***
>= 20	76 (64.4)	24 (19.8)	<0.0001***
>= 25	49 (41.5)	16 (13.2)	<0.0001***
>= 30	19 (16.1)	4 (3.3)	0.0008***
>= 35	4 (3.4)	0	0.0579
>= 40	2 (1.7)	0	0.2427
V6: Week 4 (Day 29) - Diurnal Mean			
IOP (mmHg)	118	120	
<= 24	118 (100.0)	116 (96.7)	0.1219
<= 23	118 (100.0)	112 (93.3)	0.0069**
<= 22	117 (99.2)	108 (90.0)	0.0027**
<= 21	116 (98.3)	103 (85.8)	0.0005***
<= 20	111 (94.1)	98 (81.7)	0.0049**
<= 19	106 (89.8)	86 (71.7)	0.0005***
<= 18	98 (83.1)	69 (57.5)	<0.0001***
<= 17	88 (74.6)	52 (43.3)	<0.0001***
<= 16	75 (63.6)	44 (36.7)	<0.0001***
<= 15	46 (39.0)	27 (22.5)	0.0074**
<= 14	27 (22.9)	15 (12.5)	0.0417*
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	118	120	

Confidential

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

Abbreviations: BID = Twice per Day; ODO = Observed Data Only; QD = Once per Day
Note: Baseline refers to the Visit 3 (Day 1) data at the corresponding time point (i.e., diurnally adjusted baseline or mean diurnal baseline). Percentages are based on the number of subjects in a given treatment group with non-missing values for the population being analyzed. The diurnal IOP is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points. *p-value < 0.05; **p-value < 0.01; ***p-value < 0.001.
[1] IOP reduction from baseline at a visit was calculated as: Baseline IOP – Visit IOP, using mean diurnal IOP values at the corresponding visit.
[2] IOP percent reduction from baseline at a visit was calculated as: [(IOP Reduction from Baseline)/(Baseline IOP)] x 100%.
[3] The p-values are from Fisher's exact test comparing the incidence between 0.02% STN1013900 QD and Ripasudil 0.4%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.2.5.1, Listing 16.2.6

8) 主要評価項目と副次評価項目の補助的解析

主要評価項目の感度分析は、ODO 及び LOCF を用いた ITT 解析対象集団と MI、ODO 及び LOCF を用いた PP 解析対象集団で実施された。さらに、MI、ODO 及び LOCF を用いた ITT 解析対象集団と PP 解析対象集団を使用して、0.02% STN1013900 QD と 0.4% リパスジル BID を比較する 2 標本 t 検定を実施した。結果は主解析と一致しており、投与後のすべての来院において、STN1013900 の方が、平均日中眼圧が統計的に有意に低いことが認められた。

副次評価項目である投与後 1 週及び 2 週の平均日中眼圧の平均値、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、投与後の各時点における平均眼圧値、及び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の補助的解析は、主要評価項目と同様に、ODO 及び LOCF を使用した ITT 解析対象集団と MI、ODO 及び LOCF を使用した PP 解析対象集団に対する ANCOVA、並びに MI、ODO 及び LOCF を使用した ITT 解析対象

集団及び PP 解析対象集団に対する 2 標本 t 検定によって実施された。結果は、MI を使用した ITT 解析対象集団での ANCOVA と一致していた。

PP 解析対象集団における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という副次評価項目の解析は、ITT 解析対象集団での解析と同様であった。

(3) 有効性の結論

1) 主要評価項目

- 投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean) は、リパスジル群 (17.71 mmHg) と比較して、STN1013900 群 (15.96 mmHg) が有意水準 0.05 で統計的に有意に ($p < 0.0001$) 低かった

2) 副次評価項目

- 投与後 1 週及び 2 週の平均日中眼圧(LS Mean) は、リパスジル群と比較して、STN1013900 群が有意水準 0.05 で統計的に有意に ($p < 0.0001$) 低かった
- 平均日中眼圧のベースラインからの平均変化量は、投与後のすべての来院において、リパスジル群と比較して、STN1013900 群が有意水準 0.05 で統計的に有意に ($p < 0.0001$) 大きかった。投与後 4 週の平均日中眼圧のベースラインからの平均変化量は、STN1013900 群で-4.65 mmHg であり、リパスジル群では-2.98 mmHg であった
- 平均日中眼圧のベースラインからの平均変化率は、投与後のすべての来院において、リパスジル群に比べ STN1013900 群が有意水準 0.05 で統計的に有意に ($p < 0.0001$) 大きかった。投与後 4 週の平均日中眼圧のベースラインからの平均変化率は、STN1013900 群で-22.62%、リパスジル群で-14.34%であった
- 0.4%リパスジル点眼液を投与した被験者と比較して、STN1013900 点眼液を投与した被験者の方が、臨床的に意味のある眼圧下降を達成した割合が高かった

2.7.6.4.2.5 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、被験者が治験薬の最初の投与を受けた時点から投与後 4 週（29 日目）又は試験中止まで記録された。試験終了時に進行中のすべての有害事象は、症状が回復、安定又は被験者が追跡不可能と判断されるまで、適切な処置下で追跡した。TEAE は、治験薬の最初の投与後に発現又は悪化した事象と定義された。

表 2.7.6.4-11 に示すように、本試験で死亡は報告されなかった。リパスジル群では、眼以外の SAE が 2 件報告された。STN1013900 群では、リパスジル群と比較して TEAE の発現割合が低か

った。本試験における TEAE の大部分は、軽度、治験薬と関連ありと判断された眼の事象だった。

また、投与別の因果関係が否定できない有害事象一覧を表 14.3.1.5 （添付資料 5.3.5.1-3）に、SOC・PT 別の重症度分類を表 14.3.1.6（添付資料 5.3.5.1-3）に示した。

表 2.7.6.4-11. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group

	0.02% STN1013900 QD (N=122) n (%)	Ripasudil 0.4% BID (N=123) n (%)
Number of TEAEs	108	100
Number of Subjects with Any TEAE	73 (59.8)	85 (69.1)
Number of Ocular TEAEs	105	95
Number of Subjects with Any Ocular TEAE	73 (59.8)	82 (66.7)
Number of Non-Ocular TEAEs	3	5
Number of Subjects with Any Non-Ocular TEAE	3 (2.5)	5 (4.1)
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity		
Mild	71 (58.2)	81 (65.9)
Moderate	2 (1.6)	4 (3.3)
Severe	0	0
Number of Subjects with Any TEAE by Maximum Relationship to Study Drug		
Not Related	0	2 (1.6)
Unlikely Related	1 (0.8)	2 (1.6)
Possibly Related	19 (15.6)	21 (17.1)
Related	53 (43.4)	60 (48.8)
Number of Treatment-Related [1] TEAEs	96	93
Number of Subjects with Any Treatment-Related [1] TEAE	72 (59.0)	81 (65.9)
Number of TE-SAEs	0	2
Number of Subjects with Any TE-SAE	0	2 (1.6)
Number of Treatment-Related [1] TE-SAEs	0	0
Number of Subjects with Any Treatment-Related [1] TE-SAE	0	0
Number of Subjects with TEAEs Leading to Treatment Discontinuation	4 (3.3)	3 (2.4)
Number of Subjects with TEAEs Leading to Study Discontinuation	2 (1.6)	3 (2.4)
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Death	0	0

Abbreviations: BID = Twice per Day; QD = Once per Day; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; TE-SAE = Treatment-Emergent Serious Adverse Event.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each dosing group for the population being analyzed. Percentages are based on the number of subjects (N) in the given treatment group for the population being analyzed.
[1] Treatment-related includes "Possibly Related" and "Related" TEAEs.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.3.1.1, Listing 16.2.7.1

(2) 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

全体的に、STN1013900 群ではリパスジル群よりも眼の TEAE の発現割合が低かったと報告された（表 2.7.6.4-12）。最も頻度の高かった眼の TEAE は結膜充血で、STN1013900 群の被験者の 54.9%、リパスジル群の被験者の 62.6%に報告された。次に多く報告された TEAE は眼刺激で、両群で同じ割合 (5.7%) で報告された。結膜出血は STN1013900 群の被験者の 4.9%に報告されたがリパスジル群では全く報告されず、群間で統計的に有意な差が認められた唯一の TEAE であった。視力低下は STN1013900 群の被験者の 2.5%に発現したが、治験期間中にすべての被験者の視力は回復した。視力低下はリパスジル群では報告されなかった。その他の眼の有害事象は、発現割合が 2% 未満だった。2 例（いずれも STN1013900 群）に、軽度で治験薬と関連があるかもしれない有害事象の渦巻き角膜が報告されたが、回復した。

表 2.7.6.4-12. Number and Percentage of Subjects with Ocular Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD (N=122) n (%)	Ripasudil 0.4% BID (N=123) n (%)	p-value [1]
Any Ocular TEAE	73 (59.8)	82 (66.7)	0.2907
Eye disorders	73 (59.8)	80 (65.0)	0.4302
Accommodation disorder	1 (0.8)	0	0.4980
Blepharitis	1 (0.8)	1 (0.8)	>0.9999
Conjunctival deposit	0	1 (0.8)	>0.9999
Conjunctival follicles	0	1 (0.8)	>0.9999
Conjunctival haemorrhage	6 (4.9)	0	0.0143*
Conjunctival hyperaemia	67 (54.9)	77 (62.6)	0.2441
Conjunctival oedema	2 (1.6)	0	0.2469
Conjunctivitis allergic	1 (0.8)	0	0.4980
Cornea verticillata	2 (1.6)	0	0.2469
Dry eye	1 (0.8)	0	0.4980
Eye discharge	2 (1.6)	0	0.2469

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD (N=122) n (%)	Ripasudil 0.4% BID (N=123) n (%)	p-value [1]
Eye irritation	7 (5.7)	7 (5.7)	>0.9999
Eye pain	1 (0.8)	1 (0.8)	>0.9999
Eye pruritus	2 (1.6)	2 (1.6)	>0.9999
Eyelid oedema	1 (0.8)	0	0.4980
Ocular discomfort	0	1 (0.8)	>0.9999
Photophobia	1 (0.8)	0	0.4980
Punctate keratitis	2 (1.6)	1 (0.8)	0.6219
Vision blurred	2 (1.6)	0	0.2469
Visual acuity reduced	3 (2.5)	0	0.1219
General disorders and administration site conditions	1 (0.8)	0	0.4980
Instillation site pain	1 (0.8)	0	0.4980
Infections and infestations	0	2 (1.6)	0.4980
Conjunctivitis	0	1 (0.8)	>0.9999
Hordeolum	0	1 (0.8)	>0.9999

Abbreviations: BID = Twice per Day; QD = Once per Day; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
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 23.1 in Japanese. 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. *p-value < 0.05; **p-value < 0.01; ***p-value < 0.001.
[1] Fisher's exact test comparing the incidence between 0.02% STN1013900 with Ripasudil 0.4%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 Table 14.3.1.2, Listing 16.2.7.1

2) 投与中に発現した眼以外の有害事象

表 2.7.6.4-13 に示すように、眼以外の TEAE の全体的な発現割合は、STN1013900 群の方が数値的に低かった。すべての眼以外の有害事象は、各群個々の被験者に発現した単独事象であった。すべての眼以外の TEAE は、治験期間中に回復した。

Confidential

表 2.7.6.4-13. Number and Percentage of Subjects with Non-Ocular Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD (N=122) n (%)	Ripasudil 0.4% BID (N=123) n (%)	p-value [1]
Any Non-Ocular TEAE	3 (2.5)	5 (4.1)	0.7220
Gastrointestinal disorders	1 (0.8)	1 (0.8)	>0.9999
Abdominal discomfort	1 (0.8)	0	0.4980
Diarrhoea	0	1 (0.8)	>0.9999
Infections and infestations	1 (0.8)	1 (0.8)	>0.9999
Nasopharyngitis	1 (0.8)	0	0.4980
Pneumonia	0	1 (0.8)	>0.9999
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.8)	1 (0.8)	>0.9999
Skin wound	0	1 (0.8)	>0.9999
Tooth fracture	1 (0.8)	0	0.4980
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (0.8)	>0.9999
Oropharyngeal discomfort	0	1 (0.8)	>0.9999
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.8)	>0.9999
Erythema multiforme	0	1 (0.8)	>0.9999

Abbreviations: BID = Twice per Day; QD = Once per Day; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
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 23.1 in Japanese. 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. *p-value < 0.05; **p-value < 0.01; ***p-value < 0.001.
[1] Fisher's exact test comparing the incidence between 0.02% STN1013900 with Ripasudil 0.4%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-3 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

1) 死亡

本試験で死亡は報告されなかった。

Confidential

2） 重篤な有害事象

眼以外の SAE はリパスジル群で 2 件報告された。1 件（1 例）は肺炎（中等度）で治験中止に至り、1 件（1 例）は多形紅斑（中等度）で治験中止には至らなかった。

3） 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、7 件（5 例）で、STN1013900 群で 4 件（2 例）、リパスジル群で 3 件（3 例）であった。STN1013900 群の 1 件（1 例）は眼瞼炎（軽度）、3 件（1 例）は結膜浮腫（中等度）、眼瞼浮腫（中等度）、結膜充血（中等度）で治験薬との関連はありと判断された。リパスジル群での 3 件（3 例）は、それぞれ結膜炎（中等度）、結膜充血（中等度）、肺炎（中等度）であり、結膜炎（中等度）及び結膜充血（中等度）は治験薬との関連はありと判断された。なお、治験薬と関連がありと判断されたすべての事象において、治験期間中に発現約 2 週間以内に回復した。

（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） 最高矯正視力

最高矯正視力は、スクリーニング時、適格性確認来院 1 及び 2 及び投与後の各来院時の 09:00 にランドルト環視力表又はこれに相当するものを用いて小数視力で表し、眼機能の評価尺度として評価された。

試験眼及び対側眼のベースライン平均最高矯正視力は、両投与群で小数点以下 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。

治験実施計画書では、最高矯正視力がベースラインから logMAR 視力で 3 ライン 以上低下することは臨床的な意義があると定義された。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。

2） 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査は、スクリーニング、適格性確認来院時及び全来院のすべての時点で実施された。

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が、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 4 週の 11:00 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。

3） 散瞳下眼底検査

散瞳下眼底検査はスクリーニング時と投与後 4 週（29 日目）に実施された。

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 群）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が、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。

4） C/D 比

眼底検査中に陥凹乳頭径比（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 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 群 -0.002；リパスジル群 0.003）と対側眼（STN1013900 群 -0.003；リパスジル群 -0.001）の平均 C/D 比にベースラインからのわずかな変化が認められた。

5） バイタルサイン

心拍数（HR）と血圧（BP）は、スクリーニング、適格性確認来院時及び投与後各来院時（09:00 時点）に測定された。本試験のど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。投与後のすべての時点で平均収縮期血圧及び拡張期血圧はベースラインの ≤ 1.0 mmHg 以内であり、平均 HR は ≤ 2.1 BPM であった。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。

6） 臨床検査

本試験では臨床検査評価は行わなかった。

妊娠の可能性がある女性には尿による妊娠検査が必要であり、試験に参加した女性は限られていた。本試験において妊娠は報告されなかった。

7) 渦巻き角膜

渦巻き角膜は有害事象としてSTN1013900群で2例に認められた。いずれも、軽度、治験薬と関連があるかもしれないと判断され、試験完了後（1例は投与後63日目、1例は投与後68日目）に回復した。なお、治験薬の投与は、1例は29日間、1例は27日間で、2例とも試験を完了した。

(5) 安全性の結論

- 本試験では、死亡又は重篤な眼のTEAEは報告されなかった。リパスジル投与群で眼以外のSAEが2件発現した
- STN1013900群は、リパスジル群と比較して、有害事象の発現割合が数値的に低かった。すべての有害事象は試験期間中に回復した
- 結膜充血は両群で最も多く認められた眼のTEAEであり、STN1013900群の54.9%、リパスジル群の62.6%で報告された
- 重度と評価された有害事象はなく、大半は軽度であった
- 2例の被験者（STN1013900群）に、治験薬投与と関連があるかもしれない軽度の渦巻き角膜の有害事象が発現し、回復した
- 試験眼及び対側眼のBCVAのベースラインからの平均変化量は、いずれの投与後来院時においても臨床的に重要ではなかった
- 結膜充血以外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
- いずれの投与群でも、投与後のいずれの時点でも、バイタルサインに臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった

2.7.6.4.2.6 結論

本試験は、日本人被験者を対象に、4週間にわたり0.02% STN1013900点眼液の1日1回点眼の眼圧下降作用及び安全性を、実薬対照薬である0.4%リパスジル塩酸塩水和物点眼液1日2回点眼と比較して評価するために計画された。

眼圧下降作用におけるリパスジルと比較したSTN1013900の優越性は、投与後4週の平均日中眼圧 (LS Mean) に基づき検証された。投与後4週の平均日中眼圧 (LS Mean) は、STN1013900群 (15.96 mmHg) ではリパスジル (17.71 mmHg) と比較して統計的に有意に低かった。有効性の主要