評価項目及び副次評価項目の結果は、投与後すべての時点で日本人被験者における STN1013900 の臨床的意義のある有効性を示した。

STN1013900 群はリパスジル群よりも眼圧下降作用が大きいことが投与後すべての時点で確認され、さらに、平均日中眼圧において臨床的に意義のある下降を示した被験者の割合によっても裏付けられた。

0.02% STN1013900 点眼液は、有害事象の検討、眼科的パラメータ並びにバイタルサインの評価に基づき、POAG 又は OHT の日本人被験者において、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。本試験における有害事象の評価は、STN1013900 群ではリパスジル群と比較して全体的に TEAE の発現割合が低いことが示された。結膜充血が主に報告された有害事象であり、両群で最もよく見られた眼科検査所見であったが、その発現割合は、STN1013900 群ではリパスジル群と比較してわずかに低かった。結膜出血は、STN1013900 群でリパスジル群よりも統計的に有意に高い発現割合を示した唯一の TEAE であった。本試験では、STN1013900 の安全性に関して懸念となるような他の所見はなかった。

結論として、日本人被験者において、0.02% STN1013900 点眼液の 1 日 1 回点眼は、0.4% リパスジル点眼液の 1 日 2 回点眼よりも優れた眼圧下降作用を示し、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

2.7.6.5 国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験（101390001LT）（評価資料）

添付資料 5.3.5.1-4

治験の標題: 0.02% STN1013900 点眼液の 0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした、0.005%ラタノプロスト点眼液併用におけるプラセボ対照無作為化二重遮蔽比較試験 －第Ⅲ相、検証的試験－	
治験責任医師: [redacted] [redacted] 他、計 31 名	
治験実施施設: [redacted] 他、計 31 医療機関	
医学専門家: [redacted]	
公表文献: 該当なし	
治験期間: 2021 年 5 月 25 日～2022 年 5 月 2 日	開発のフェーズ: 第Ⅲ相

2.7.6.5.1 治験方法の概略

2.7.6.5.1.1 目的

日本人における 0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）併用における、0.02% STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の眼圧下降作用におけるプラセボ点眼液に対する優越性を検証する。あわせて安全性についても評価する。

2.7.6.5.1.2　　治験方法

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を有する日本人患者を対象として、0.005%ラタノプロスト点眼液を少なくとも 6 週間投与後に 2～7 日間の適格性を確認する導入期を設けた。6 週間の 0.005%ラタノプロスト点眼液投与で眼圧下降作用が不十分であった被験者を対象に適格性を確認し症例登録を行い、無作為に 0.02% STN1013900 群又はプラセボ群のいずれかに割付け、治療期間に移行した。4 週間の治療期間では、二重遮蔽下で 0.005%ラタノプロスト点眼液及び 0.02% STN1013900 点眼液又はプラセボ点眼液のいずれかを併用し 1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼し、0.02% STN1013900 点眼液の眼圧下降作用におけるプラセボ点眼液に対する優越性を検証した。あわせて安全性についても評価した。

2.7.6.5.1.3　　被験者数

234 例（各群 117 例）

【設定根拠】

STN1013900 をラタノプロストと併用したときの平均日中眼圧の変化量を同様のデザインで実施された日本人の POAG 及び OHT 患者を対象としたブリモニジンの第Ⅲ相プロスタグランジン併用可下プラセボ対照試験 (3-04) 及び第Ⅱ相プラセボ対照試験 (2-01) から推定した。3-04 試験における 4 週時のプロスタグランジン単剤投与後のベースラインからの平均日中眼圧変化量はブリモジニン群で-2.9±1.8 mmHg（平均値±標準偏差）、プラセボ群で-2.1±1.8 mmHg であった。ブリモニジンの眼圧下降作用を評価した 2-01 試験では 4 週における平均日中眼圧の変化量は-4.4±1.9 mmHg であった。ブリモニジンの眼圧下降作用はベースラインが異なるため比較に限界はあるが STN1013900 の AR-13324-CS208 試験の結果と同程度であった。

上記より本試験のラタノプロストで眼圧下降作用が不十分な患者における平均日中眼圧のベースラインからの変化量を STN1013900 群で-3.0±2.0 mmHg、プラセボ群で-2.1±2.0 mmHg と仮定し、群間差を-0.9 mmHg、共通の標準偏差を 2.0 mmHg と想定した。有意水準 5%、検出力 90%のとき t 検定における 1 群あたりの必要例数は 105 例となる。10%程度の脱落を想定し、目標症例数を 1 群 117 例、合計 234 例と設定した。

2.7.6.5.1.4　　診断及び主な組入れ基準

(1)　対象被験者

0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断された患者

Confidential

(2) 選択基準

本治験への参加に対する文書同意が得られ、Visit 1 (Screening)、Visit 2（適格性確認 1）及び Visit 3（Day 1、適格性確認 2）に次の基準をすべて満たすものを対象とした。

1. 20 歳以上である。
2. 両眼とも原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断されている（片眼に原発開放隅角緑内障、対側眼に高眼圧症がある場合も可）。
3. 0.005%ラタノプロスト点眼液を 6 週間以上投与後、少なくともいずれか一方の同一眼において、Visit 2（適格性確認 1）の 9 時に測定した眼圧が 18 mmHg 以上、35 mmHg 未満であり、Visit 2（適格性確認 1）から 2～7 日後の Visit 3（Day 1、適格性確認 2）の 9 時、11 時及び 16 時に測定した眼圧が 18 mmHg 以上、35 mmHg 未満である。
4. 各眼の最高矯正視力 (BCVA) が+0.7 logMAR 以上（Snellen 視力で 20/100 以上又は小数視力で 0.20 以上）である。
5. 同意書に署名でき、かつ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

Visit 1 (Screening)、Visit 2（適格性確認 1）及び Visit 3（Day 1、適格性確認 2）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とした。

- 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。
2. 落屑緑内障も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。
3. Visit 3（Day 1、適格性確認 2）の結膜充血スコアが中等度 (+2) 又は重度 (+3) である。
4. 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。
5. 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。
6. Visit 1 (Screening) 前 6 ヵ月以内に眼外傷の既往又は Visit 1 (Screening) 前 3 ヵ月以内に眼内手術又は屈折矯正手術以外のレーザー治療の既往がある。
7. 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。Visit 1 (Screening) 時に、いずれかの眼に臨床上問題となる眼瞼炎、結膜炎もしくは角膜炎の所見（現在のもの）又は単純ヘルペスもしくは帯状疱疹性角膜炎の既往がある。
8. 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・治験分担医師が判断する角膜の疾患又は状態が認められる。
9. いずれかの眼に角膜沈着物又は渦巻き角膜の所見がある。
10. 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、糖尿病性網膜症、網膜静脈閉塞症、加齢黄斑変性、病的近視等）が認められる。

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. Visit 1 (Screening) 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、Goldmann 圧平眼圧測定を妨げる何らかの異常（円錐角膜等）が認められる。
14. 0.02% STN1013900 点眼液、0.005%ラタノプロスト点眼液又は治験で使用する他の薬剤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。
16. Visit 1 (Screening) 翌日から治験終了時（又は中止時）までにコンタクトレンズを装用する。

- 全身に関する基準：

17. 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。
18. Visit 1 (Screening) 前 30 日以内に他の何らかの治験へ参加した。
19. 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 Visit 1 (Screening) 前 30 日以内に使用又は本治験期間中の使用が予想される。
20. 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、Visit 1 (Screening) 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。

2.7.6.5.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

導入期

導入期用治験薬：0.005%ラタノプロスト点眼液（製造番号：D101390001LT-2）

治療期

被験薬：0.02% STN1013900 点眼液（製造番号：D101390001LT-1）

対照薬：プラセボ点眼液（製造番号：D101390001LT-1）

併用薬：0.005%ラタノプロスト点眼液（製造番号：D101390001LT-1）

(2) 用法・用量

1回1滴、1日1回（21時±1時間）両眼に点眼。なお、治療期は0.02% STN1013900点眼液又はプラセボ点眼液を最初に点眼し、5分以上の間隔を置いて、0.005%ラタノプロスト点眼液を点眼。

(3) 投与期間

導入期（少なくとも6週間の0.005%ラタノプロスト点眼液投与後、2～7日間の適格性確認）及び4週間の治療期間

2.7.6.5.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表2.7.6.5 -1に示した。

表 2.7.6.5 -1. 検査・観察項目

	導入期[1]						治療期間[2]								
試験日	Screening	6週間	適格性確認1	適格性確認2 (Day 1)			Week 1 (Day 8±2)			Week 2 (Day 15±3)			Week 4 (Day 29±3) / 中止時[10]		
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
時刻（XY = XY:00）	–		09	09	11	16	09	11	16	09	11	16	09	11	16
文書同意	X														
選択・除外基準の確認	X		X	X	X	X									
被験者統計学的調査	X														
病歴／眼科既往の確認	X		X	X											
併用薬確認	X		X	X			X			X			X		
点眼遵守状況の確認			X	X			X			X			X		
バイタルサイン（脈拍数、血圧）	X		X	X			X			X			X		
尿妊娠検査[3]	X												X		
症状/AE[4]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
最高矯正視力検査	X		X	X			X			X			X		
眼圧検査	X		X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
細隙灯顕微鏡検査	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
隅角鏡検査[6]/中心角膜厚検査[7]	X														
視野検査[8]	X														
眼底検査（散瞳下）	X														X
治験薬交付	X					X									
治験薬回収				X									X[9]		
治験完了															X

Confidential

Visitにおける規定：眼圧測定は、Visit 1 (Screening) を除き、9時+30分間、11時+30分間及び16時±30分間とする。

1. 導入期の開始基準を満たす場合は、0.005%ラタノプロスト点眼薬を処方し、6週間点眼する。
2. 治療期間 (Visit 4～6) に渦巻き状角膜が認められた被験者は、渦巻き角膜のグレード及び部位の評価を追加して実施する。
3. 妊娠可能な女性には尿妊娠検査を行う。
4. 眼症状：来院時には必ず被験者に「調子はいかがですか？」と質問する。
5. 眼圧の適格性を再確認するために1週間以内に規定外来院を設けたときは、両眼の眼圧測定のみを実施する。
6. 隅角鏡検査がVisit 1 (Screening) 前90日以内に行われている場合は、その結果を利用することができる。
7. 中心角膜厚検査がVisit 1 (Screening) 前1週間以内に行われている場合は、その結果を利用することができる。
8. 視野検査がVisit 1 (Screening) 前90日以内に行われている場合は、その結果を利用することができる。
9. 治験期間中に交付したすべての治験薬を回収する。
10. 中止時は、Visit 6.0の検査・観察項目を実施する。それに加え、眼底検査を追加して実施する。

2.7.6.5.1.7 併用禁止薬及び併用禁止療法

(1) 併用禁止薬

次の薬剤（一般用医薬品を含む）の併用は、治験期間を通じて禁止した（治験薬は除く）。

1. すべての眼圧下降薬
2. 縮瞳薬
3. エピネフリン関連化合物
4. 炭酸脱水酵素阻害薬
5. αアドレナリン受容体作動薬
6. βアドレナリン受容体拮抗薬
7. ムスカリン作動薬（ピロカルピン等）
8. プロスタグランジン類を含む点眼薬
9. ROCK阻害薬
10. 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）

ただし、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［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、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬及びアンジオテンシンII受容体遮断薬 (ARB)］を用いた全身療法については、用量及び用法が一定で薬剤に変更がない場合は併用可能とした。

(2) 併用禁止療法

以下に記載した非薬物療法の併用は、治験期間を通じて禁止した。

1. 眼に対するレーザー治療

Confidential

2. 眼に対する観血的手術
3. コンタクトレンズ装用。ただし、Visit 1 (Screening) を除く。
4. 涙点プラグ、外科的涙点閉鎖術等

2.7.6.5.1.8 評価項目

(1) 有効性評価項目

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

1) 主要評価項目

- 治験薬投与後 4 週 (Day 29) の平均日中眼圧

2) 副次評価項目

- 治験薬投与後 1 週 (Day 8) 及び 2 週 (Day 15) の時点での平均日中眼圧
- 治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量
- 治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化率
- 治験薬投与後の各測定時点における眼圧
- 治験薬投与後の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化量
- 治験薬投与後の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化率
- 平均日中眼圧について、事前に定める眼圧値、変化量及び変化率を達成した被験者の割合

(2) 安全性評価項目

- 有害事象
- 血圧・脈拍数
- 眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査）

2.7.6.5.1.9 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、有効性解析の主要対象集団であり、無作為化された被験者のうち治験薬の投与を 1 回でも受けたすべての被験者とした。

2) PP 解析対象集団

PP 解析対象集団は有効性解析の副次対象集団であり、治験治療の遮蔽解除前の遮蔽下評価により主要評価結果に重大な影響を及ぼすおそれのある治験実施計画書からの大きな逸脱がないと判断された被験者とし、一部の有効性変数の要約に用いた。

3) 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、被験薬又は対照薬を少なくとも 1 回点眼し、安全性に関する何らかの情報が得られている被験者の集団と定義し、安全性評価に用いた。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団を対象に、人口統計学的及び他の基準値の特性について、投与群別に記述統計量を示した。

(3) 有効性

有効性の解析は試験眼を対象に実施した。主要評価項目である治験薬投与後 4 週の平均日中眼圧の欠測値は多重代入法で補完した。副次評価項目である治験薬投与後 1 週及び 2 週の平均日中眼圧の欠測値も同様に多重代入法で補完した。感度分析を実施した際の欠測値の取扱いは 2.7.6.5.2.4 (1) 1) に記載のとおりである。その他、各評価項目の脱落又は欠測値は、治験実施計画書及び統計解析計画書の規定に従って取り扱った。

1) 主要評価項目

主要評価項目である治験薬投与後 4 週 (Day 29) の平均日中眼圧における STN1013900 群とプラセボ群の比較について、仮説検定を行った。ITT 集団を対象として、ベースライン時の平均日中眼圧を共変量、治療群を要因とする線形モデルを用い、平均日中眼圧(LS Mean) の群間差（STN1013900 群－プラセボ群）を p 値及び両側 95%信頼区間とともに示した。p 値が 0.05 以下で、LS Mean の群間差が 0 未満の場合、STN1013900 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたと定義した。

2) 副次評価項目

(1) 治験薬投与後 1 週及び 2 週の平均日中眼圧について主要評価項目と同様の解析により投与群間の平均値の差及び両側 95%信頼区間を算出した。

(2) 治験薬投与後の各来院時の平均日中眼圧、ベースラインからの変化量及び変化率について要約しt検定により投与群間の平均値の差及び両側95%信頼区間を算出した。

(3) 治験薬投与後の各測定時点における眼圧、同時刻測定ベースラインからの変化量及び変化率について平均日中眼圧と同様の解析を行った。

(4) 治験薬投与後の各測定時点における眼圧について Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) 法により投与群間の平均値の差及び両側95%信頼区間を算出した。

(5) 平均日中眼圧について、事前に定めた眼圧値、変化量及び変化率を達成した被験者の割合について、Fisher の直接法により投与群間比較を行った。

(4) 安全性

1) 有害事象

安全性解析対象集団を対象として、治療期用治験薬初回投与以降に発現した有害事象及び副作用について、投与群別に発現例数と発現割合を集計した。

2) 眼科的検査、血圧・脈拍数

安全性解析対象集団を対象として、データの特性に応じ、投与群別に評価時点ごとの記述統計量を示した。

2.7.6.5.2 結果の要約

2.7.6.5.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した。

合計 307 例にスクリーニングを実施した。

適格と判断された 246 例が STN1013900 群又はプラセボ群に無作為に割付けられ（STN1013900 群 122 例、プラセボ群 124 例）、全症例が治験薬の投与を受けた。その後、3 例（STN1013900 群 2 例、プラセボ群 1 例）が治験を中止し、治験完了例は STN1013900 群 120 例、プラセボ群 123 例であった。

表 2.7.6.5-2. 症例の内訳

	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost	Placebo + 0.005% Latanoprost	All Subjects
Total Screened	N/A	N/A	307
Screen Failures	N/A	N/A	61
Randomized to Blinded Study Medication	122	124	246
Dosed with Blinded Study Medication	122 (100.0%)	124 (100.0%)	246 (100.0%)
Did Not Dose with Blinded Study Medication	0	0	0
Analysis Populations [1]			
Intent-to-Treat (ITT)	122 (100.0%)	124 (100.0%)	246 (100.0%)
Per-Protocol (PP)	120 (98.4%)	124 (100.0%)	244 (99.2%)
Safety	122 (100.0%)	124 (100.0%)	246 (100.0%)

Confidential

	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost	Placebo + 0.005% Latanoprost	All Subjects
Study Completion			
Completers	120 (98.4%)	123 (99.2%)	243 (98.8%)
Discontinued	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Reason for Discontinuation [2]			
Adverse Event	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
Protocol Deviation	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

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.
Source: 添付資料5.3.5.1-4 Table 14.1.1

2.7.6.5.2.2 解析対象集団

ITT、PP 及び安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した。

2.7.6.5.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-3 に示した。

試験眼の診断名は STN1013900 群で原発開放隅角緑内障 65.6%（80/122 例）、高眼圧症 34.4%（42/122 例）、プラセボ群で原発開放隅角緑内障 68.5%（85/124 例）、高眼圧症 31.5%（39/124 例）であった。試験眼のベースラインの平均日中眼圧（平均値±標準偏差）は、STN1013900 群で 19.58±1.356 mmHg、プラセボ群で 19.34±1.390 mmHg であった。

表 2.7.6.5-3. 人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 集団）

Variable	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	All Subjects (N=246)
Sex			
n	122	124	246
Male	50 (41.0%)	57 (46.0%)	107 (43.5%)
Female	72 (59.0%)	67 (54.0%)	139 (56.5%)
Age (years)			
n	122	124	246
Mean (SD)	62.7 (11.91)	62.4 (12.49)	62.6 (12.18)
Median	66.0	63.0	64.5
Min, Max	32, 84	27, 91	27, 91
Age Category			
n	122	124	246
< 65 years	57 (46.7%)	66 (53.2%)	123 (50.0%)
>= 65 years	65 (53.3%)	58 (46.8%)	123 (50.0%)
Study Eye Diagnosis			
n	122	124	246
Ocular Hypertension	42 (34.4%)	39 (31.5%)	81 (32.9%)
Primary Open Angle Glaucoma	80 (65.6%)	85 (68.5%)	165 (67.1%)
Time Since Current OHT or POAG Diagnosis (weeks)			
n	122	124	246
Mean (SD)	292.1 (288.85)	282.4 (250.27)	287.2 (269.58)
Median	205.5	211.0	206.5
Min, Max	0, 1643	0, 1117	0, 1643
Prior Hypotensive Therapy			
n	122	124	246
No Prior Hypotensive Medication	20 (16.4%)	22 (17.7%)	42 (17.1%)
Prostaglandin analogues (monotherapy) only	35 (28.7%)	46 (37.1%)	81 (32.9%)
Beta-adrenoceptor antagonists (monotherapy) only	24 (19.7%)	29 (23.4%)	53 (21.5%)
Other monotherapy	7 (5.7%)	6 (4.8%)	13 (5.3%)

Variable	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	All Subjects (N=246)
Prostaglandin analogues + Beta-adrenoceptor antagonists (two drugs)	10 (8.2%)	2 (1.6%)	12 (4.9%)
Other combination therapy	26 (21.3%)	19 (15.3%)	45 (18.3%)
Prior Prostaglandin Therapy			
n	122	124	246
No Prostaglandin Therapy	67 (54.9%)	68 (54.8%)	135 (54.9%)
Prostaglandin Therapy	55 (45.1%)	56 (45.2%)	111 (45.1%)
Time on Prior Hypotensive Therapy (weeks)			
n	102	102	204
Mean (SD)	84.2 (124.20)	81.7 (112.72)	82.9 (118.32)
Median	46.5	38.0	43.0
Min, Max	1, 1021	1, 646	1, 1021
IOP (mmHg) at V1: Screening - Study Eye			
n	122	124	246
Mean (SD)	19.42 (2.778)	19.26 (2.493)	19.34 (2.634)
Median	19.00	19.00	19.00
Min, Max	12.0, 26.5	14.0, 26.0	12.0, 26.5
Mean Diurnal IOP (mmHg) at Baseline: V3: Qualification Visit 3 (Day 1) - Study Eye			
n	122	124	246
Mean (SD)	19.58 (1.356)	19.34 (1.390)	19.46 (1.376)
Median	19.33	19.00	19.00
Min, Max	18.0, 23.7	18.0, 25.7	18.0, 25.7
Central Corneal Thickness (μm) at V1: Screening - Study Eye			
n	121	124	245
Mean (SD)	545.53 (36.766)	551.46 (35.711)	548.53 (36.283)
Median	545.00	551.00	549.50
Min, Max	403.0, 617.0	480.0, 617.5	403.0, 617.5
Cup to Disc Ratio at V1: Screening - Study Eye			
n	122	124	246
Mean (SD)	0.65 (0.188)	0.65 (0.181)	0.65 (0.184)
Median	0.70	0.70	0.70
Min, Max	0.1, 1.0	0.1, 1.0	0.1, 1.0
Visual Field Mean Deviation (dB) at V1: Screening - Study Eye			
n	97	97	194
Mean (SD)	-2.449 (4.0528)	-1.501 (3.5696)	-1.975 (3.8385)
Median	-1.190	-0.810	-1.055
Min, Max	-19.11, 4.90	-15.04, 5.80	-19.11, 5.80
Visual Field Mean Defect (dB) at V1: Screening - Study Eye			
n	25	27	52
Mean (SD)	2.10 (4.015)	2.90 (4.394)	2.51 (4.194)
Median	0.50	1.40	1.20
Min, Max	-2.2, 14.0	-2.5, 13.4	-2.5, 14.0

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

2.7.6.5.2.4 有効性

(1) 主要評価項目

1) 治験薬投与後 4 週 (Day 29) の平均日中眼圧

(1) 主解析

治験薬投与後 4 週の平均日中眼圧について、欠測値を多重代入法で補完後にベースライン時の平均日中眼圧を共変量とした共分散分析法で解析を行った結果を表 2.7.6.5-4 に示した。

STN1013900 群及びプラセボ群の治験薬投与後 4 週における平均日中眼圧 (LS Mean ± SE) は STN1013900 群で 15.29±0.172 mmHg、プラセボ群で 17.65±0.170 mmHg であった。LS Mean の

Confidential

群間差（両側 95%信頼区間）は、-2.36 (-2.83～-1.88) mmHg、p 値は 0.0001 未満であり、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。

以上の結果より、ラタノプロスト併用下での治験薬投与後 4 週の平均日中眼圧において、STN1013900 のプラセボに対する優越性が検証された。

表 2.7.6.5-4. 治験薬投与後 4 週の平均日中眼圧 (mmHg)

（ITT 集団、試験眼、共分散分析法、多重代入法）

Visit Statistic	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)
V6: Week 4 (Day 29) - Diurnal Mean		
n	122	124
LS Mean	15.29	17.65
SE	0.172	0.170
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.36	
SE for the Difference	0.242	
95% 2-Sided CI	(-2.83, -1.88)	
p-value	<0.0001	

Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. The ANCOVA model uses mean diurnal IOP at Week 4 as the response variable with baseline mean diurnal IOP as a covariate and treatment as the main effect where mean diurnal IOP is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points.
[1] Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost, SE for the difference, CI, and p-value are based on an ANCOVA comparing 0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost with Placebo + 0.005% Latanoprost.
Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.1.1.1

(2) 感度分析

主解析結果の頑健性を確認するために、STN1013900 群及びプラセボ群の治験薬投与後 4 週の平均日中眼圧の群間差について、表 2.7.6.5-5 に示す感度分析を実施した。いずれの感度分析の結果も主解析の結果と乖離することはなく、主解析結果の頑健性が示された。

表 2.7.6.5-5. 感度分析

解析方法	対象集団	欠測値の取扱い
共分散分析法	ITT 集団	観察例 (Observed case)
	ITT 集団	LOCF
	PP 集団	多重代入法
2 標本 t 検定法	ITT 集団	多重代入法
	ITT 集団	観察例 (Observed case)
MMRM 法	ITT 集団	観察例 (Observed case)

(2) 副次評価項目

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

治験薬投与後 1 週及び 2 週の平均日中眼圧について、主解析と同様に欠測値を多重代入法で補完後にベースライン眼圧を共変量とした共分散分析法で解析した結果を表 2.7.6.5-6 に示した。

STN1013900 群及びプラセボ群の平均日中眼圧 (LS Mean±SE) について、治験薬投与後 1 週では、STN1013900 群で 15.42±0.153 mmHg、プラセボ群で 17.89±0.151 mmHg、治験薬投与後 2 週では、STN1013900 群で 15.21±0.169 mmHg、プラセボ群で 17.62±0.167 mmHg であった。LS Mean の群間差（両側 95%信頼区間）は、治験薬投与後 1 週では-2.47 (-2.89～-2.04) mmHg、p 値は 0.0001 未満、治験薬投与後 2 週では-2.41 (-2.87～-1.94) mmHg、p 値は 0.0001 未満であり、ラタノプロスト併用下での治験薬投与後 1 週及び 2 週についても、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。MMRM 法による解析結果も同様であった。

表 2.7.6.5-6. 治験薬投与後 1 週及び 2 週の平均日中眼圧 (mmHg)

（ITT 集団、試験眼、共分散分析法、多重代入法）

Visit Statistic	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)
V4: Week 1 (Day 8) - Diurnal Mean		
n	122	124
LS Mean	15.42	17.89
SE	0.153	0.151
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.47	
SE for the Difference	0.216	
95% 2-Sided CI	(-2.89, -2.04)	
p-value	<0.0001	
V5: Week 2 (Day 15) - Diurnal Mean		
n	122	124
LS Mean	15.21	17.62
SE	0.169	0.167
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.41	
SE for the Difference	0.238	
95% 2-Sided CI	(-2.87, -1.94)	
p-value	<0.0001	

Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. The ANCOVA model uses mean diurnal IOP at Week 4 as the response variable with baseline mean diurnal IOP as a covariate and treatment as the main effect where mean diurnal IOP is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points.

[1] Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost, SE for the difference, CI, and p-value are based on an ANCOVA comparing 0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost with Placebo + 0.005% Latanoprost.

Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.1.1.2

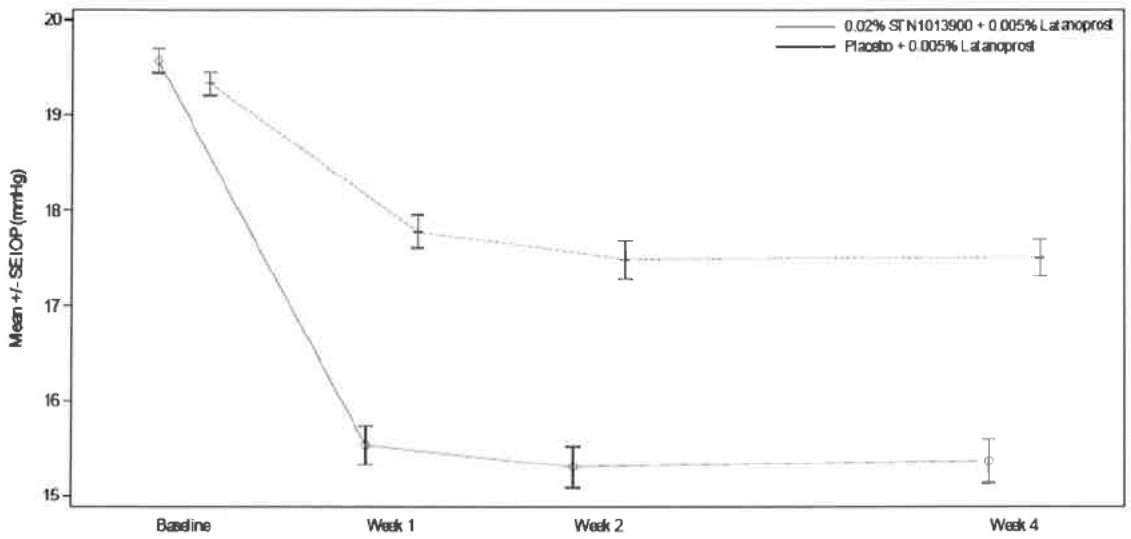
2） 治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧、ベースラインからの変化量及び変化率（2 標本 t 検定法）

治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧の推移を図 2.7.6.5-1 に、ベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.5-2 に、変化率の推移を図 2.7.6.5-3 に示した。治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧、ベースラインからの変化量及び変化率に対して欠測値を多重代入法で補完後に 2 標本 t 検定法により解析を行った結果を表 2.7.6.5-7 に示した。

(1) 治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧

欠測値を多重代入法で補完して解析した結果、ベースライン、治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週の平均日中眼圧（平均値±標準誤差）は、STN1013900 群で 19.58±0.123、15.53±0.208、15.33

±0.211 及び 15.41±0.228 mmHg、プラセボ群で 19.34±0.125、17.77±0.173、17.51±0.198 及び 17.53±0.195 mmHg であった。STN1013900 群及びプラセボ群の治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週の平均日中眼圧の群間差（両側 95%信頼区間）は、-2.44 (-2.77～-1.71)、-2.18 (-2.74～-1.61) 及び -2.11 (-2.70～-1.53) mmHg、p 値はいずれも 0.0001 未満であり、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。解析対象を観察例とした結果も同様であった。



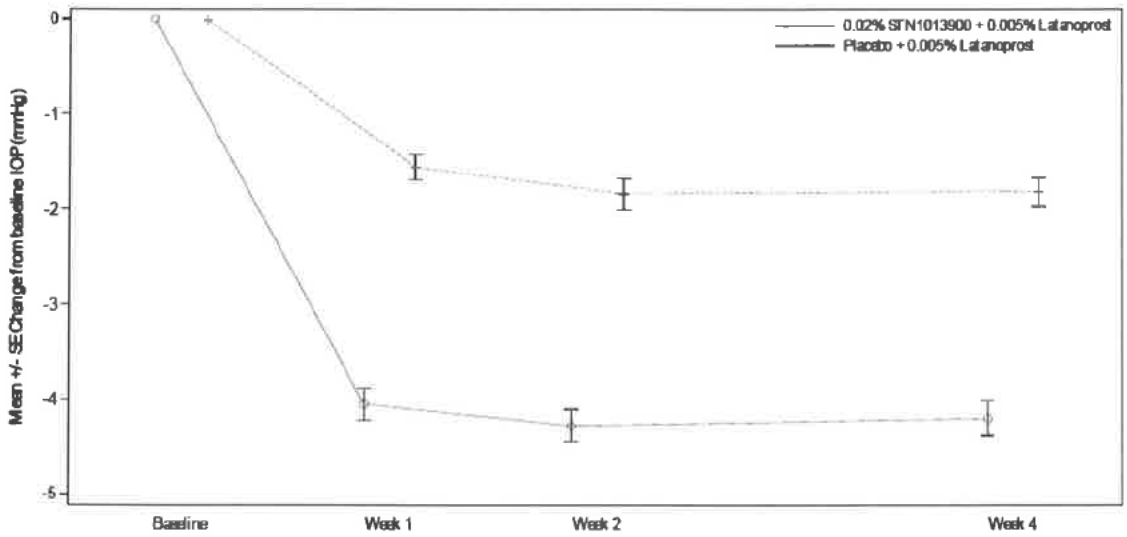
Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Figure 14.2.6.2

図 2.7.6.5-1. 治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧の推移（ITT 集団、試験眼）

(2) 治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量

欠測値を多重代入法で補完して解析した結果、治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週のベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準誤差）は、STN1013900 群で-4.04±0.169、-4.25±0.169 及び-4.16±0.185 mmHg、プラセボ群で-1.56±0.133、-1.83±0.165 及び -1.81±0.155 mmHg であった。STN1013900 群及びプラセボ群の治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週の平均日中眼圧変化量の群間差（両側 95%信頼区間）は、-2.48 (-2.90～-2.06)、-2.42 (-2.88～-1.96) 及び-2.35 (-2.83～-1.88) mmHg、p 値はいずれも 0.0001 未満であり、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。解析対象を観察例とした結果も同様であった。

Confidential

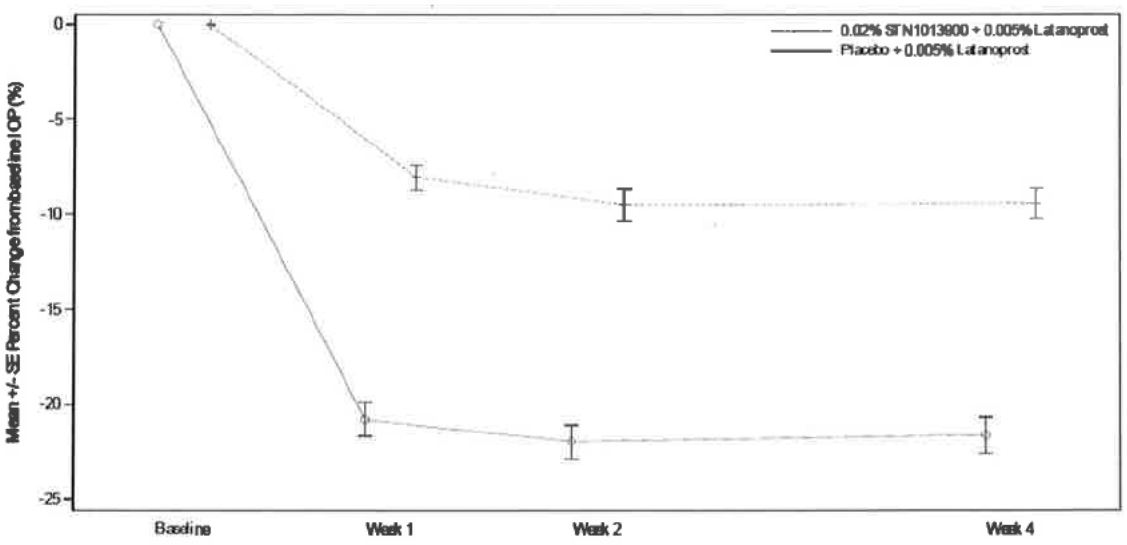


Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Figure 14.2.6.3

図 2.7.6.5-2. 治験薬投与後のベースラインからの各 Visit 時の平均日中眼圧変化量の推移（ITT 集団、試験眼）

(3) 治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化率

欠測値を多重代入法で補完して解析した結果、治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週のベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準誤差）は、STN1013900 群で-20.74±0.875、-21.82±0.876 及び-21.41±0.949%、プラセボ群で-8.06±0.672、-9.45±0.850 及び-9.39±0.803%であった。STN1013900 群及びプラセボ群の治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週の平均日中眼圧変化率の群間差（両側 95%信頼区間）は、-12.68 (-14.84～-10.52)、-12.37 (-14.76～-9.97) 及び-12.03 (-14.16～-9.59)%、p 値はいずれも 0.0001 未満であり、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。解析対象を観察例とした結果も同様であった。



Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Figure 14.2.6.4

図 2.7.6.5-3. 治験薬投与後のベースラインからの各 Visit 時の平均日中眼圧変化率の推移（ITT 集団、試験眼）

表 2.7.6.5-7. 治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧 (mmHg)、ベースラインからの変化量及び変化率
(ITT 集団、試験眼、2 標本 t 検定法、多重代入法)

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122) Actual	 Change from Baseline	 Percent change from baseline	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124) Actual	 Change from Baseline	 Percent change from baseline
V3: Qualification Visit 2 (Day 1) - Diurnal Mean						
n	122			124		
Mean (SE)	19.58 (0.123)			19.34 (0.125)		
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	0.24					
SE for the Difference	0.175					
95% 2-Sided CI	(-0.10, 0.59)					
p-value	0.1717					
V4: Week 1 (Day 8) - Diurnal Mean						
n	122	122	122	124	124	124
Mean (SE)	15.53 (0.208)	-4.04 (0.169)	-20.74 (0.875)	17.77 (0.173)	-1.56 (0.133)	-8.06 (0.672)
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.24	-2.48	-12.68			
SE for the Difference	0.270	0.215	1.102			
95% 2-Sided CI	(-2.77, -1.71)	(-2.90, -2.06)	(-14.84, -10.52)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
V5: Week 2 (Day 15) - Diurnal Mean						
n	122	122	122	124	124	124
Mean (SE)	15.33 (0.211)	-4.25 (0.169)	-21.82 (0.876)	17.51 (0.198)	-1.83 (0.165)	-9.45 (0.850)
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.18	-2.42	-12.37			
SE for the Difference	0.289	0.236	1.220			
95% 2-Sided CI	(-2.74, -1.61)	(-2.88, -1.96)	(-14.76, -9.97)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
V6: Week 4 (Day 29) - Diurnal Mean						
n	122	122	122	124	124	124
Mean (SE)	15.41 (0.228)	-4.16 (0.185)	-21.41 (0.949)	17.53 (0.195)	-1.81 (0.155)	-9.39 (0.803)
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.11	-2.35	-12.03			
SE for the Difference	0.300	0.241	1.242			
95% 2-Sided CI	(-2.70, -1.53)	(-2.83, -1.88)	(-14.46, -9.59)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			

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 0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost mean from the Placebo + 0.005% Latanoprost 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.

[1] Difference from placebo + 0.005% Latanoprost, SE for the difference, CI, and p-value are based on two-sample t-tests comparing 0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost with placebo + 0.005% Latanoprost.

Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.2.1

Confidential

3) 治験薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における眼圧、眼圧の同時刻のベースラインからの変化量及び変化率（2 標本 t 検定法）

治験薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における平均眼圧の推移を図 2.7.6.5-4 に、各 Visit 時の各測定時点における眼圧、眼圧の同時刻のベースラインからの変化量及び変化率に対して欠測値を多重代入法で補完後に 2 標本 t 検定法により解析を行った結果を表 2.7.6.5-5 に示した。

(1) 治験薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における眼圧

欠測値を多重代入法で補完して解析した結果、各 Visit 時の各測定時点における眼圧（平均値±標準誤差）は 9 時（ベースライン、治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、11 時（ベースライン、治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、16 時（ベースライン、治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）の順に、STN1013900 群で 19.76 ±0.147、15.98±0.238、15.64±0.230、15.63±0.242、19.52 ±0.138、15.26±0.219、15.24±0.219、15.33±0.249、19.45±0.134、15.36±0.213、15.09± 0.224、15.27±0.234 mmHg、プラセボ群で 19.65±0.159、18.07±0.202、17.80±0.218、17.72± 0.206、19.30±0.138、17.69±0.182、17.52±0.216、17.53±0.207、19.06±0.120、17.56±0.190、17.20±0.226、17.32±0.212 mmHg であった。STN1013900 群及びプラセボ群の各 Visit 時の各測定時点の平均眼圧の群間差（両側 95%信頼区間）は、9 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、11 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、16 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）の順に-2.09 (-2.71～-1.48)、-2.15 (-2.78～-1.53)、-2.09 (-2.72～-1.47)、-2.44 (-2.99～ -1.88)、-2.27 (-2.88～-1.67)、-2.20 (-2.83～-1.57)、-2.19 (-2.75～-1.64)、-2.11 (-2.73～-1.48)、-2.05 (-2.67～-1.43) mmHg、p 値はすべての測定時点において 0.0001 未満であり、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。解析対象を観察例とした結果も同様であった。

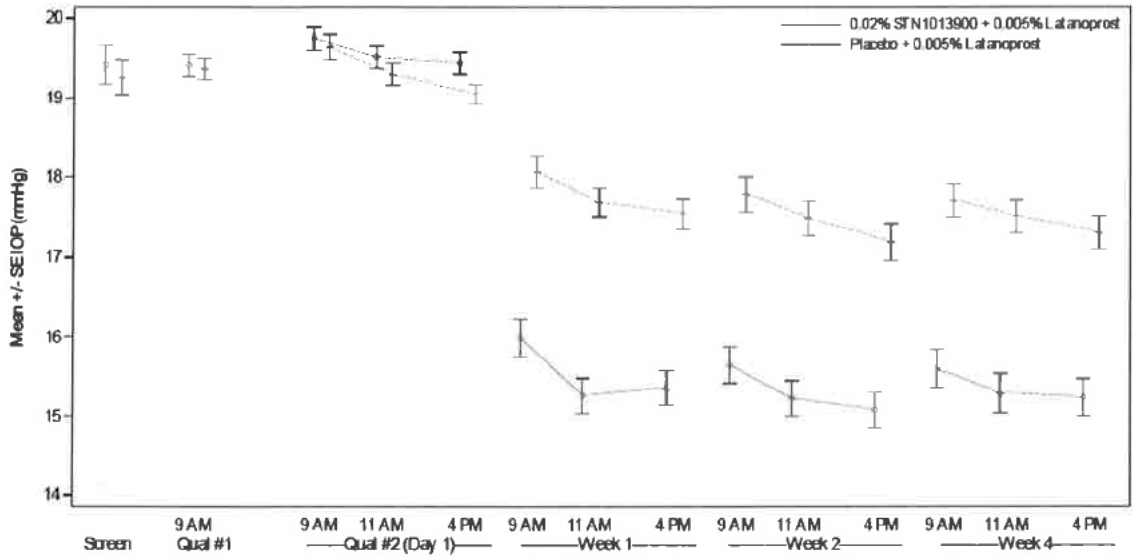
(2) 治験薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化量

欠測値を多重代入法で補完して解析した結果、各 Visit 時の各測定時点における眼圧の変化量（平均値±標準誤差）は 9 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、11 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、16 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）の順に、STN1013900 群で-3.78± 0.214、-4.11±0.206、-4.13±0.217、-4.27±0.194、-4.28±0.185、-4.19±0.221、-4.08±0.183、-4.35±0.190、-4.18±0.201 mmHg、プラセボ群で-1.58±0.177、-1.85±0.207、-1.93±0.176、-1.61 ±0.159、-1.78±0.195、-1.77±0.176、-1.50±0.160、-1.86±0.201、-1.74 ±0.190 mmHg であった。STN1013900 群及びプラセボ群の各 Visit 時の各測定時点の平均眼圧変化量の群間差（両側 95%信頼区間）は、9 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、11 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、16 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）の順に-2.20 (-2.75～-1.66)、-2.26 (-2.84～ -1.69)、-2.20 (-2.75～-1.66)、-2.66 (-3.15～-2.17)、-2.50 (-3.02～ -1.97)、-2.42 (-2.97～-1.87)、-2.58 (-3.06～-2.11)、-2.50 (-3.04～-1.95)、-2.44 (-2.98～-1.90) mmHg、p 値はすべての測定時点において

0.0001 未満であり、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。解析対象を観察例とした結果も同様であった。

(3) 治験薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化率

欠測値を多重代入法で補完して解析した結果、各 Visit 時の各測定時点における眼圧の変化率（平均値±標準誤差）は 9 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、11 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、16 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）の順に、STN1013900 群で-19.10 ± 1.066、-20.79 ± 1.032、-20.88 ± 1.076、-21.86 ± 0.980、-21.98 ± 0.943、-21.50 ± 1.117、-21.03 ± 0.947、-22.45 ± 0.989、-21.53 ±1.036%、プラセボ群で-7.87 ± 0.837、-9.19 ± 1.009、-9.69 ± 0.870、-8.21 ± 0.788、-9.14 ± 0.999、-9.10 ± 0.900、-7.85 ± 0.830、-9.74 ± 1.050、-9.07 ± 0.997%であった。STN1013900 群及びプラセボ群の各 Visit 時の各測定時点の平均眼圧変化率の群間差（両側 95%信頼区間）は、9 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、11 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、16 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）の順に-11.23 (-13.88～-8.57)、-11.59 (-14.42～-8.77)、-11.19 (-13.90～-8.48)、-13.64 (-16.11～-11.18)、-12.84 (-15.53～-10.14)、-12.40 (-15.21～-9.59)、-13.18 (-15.64～-10.71)、-12.71 (-15.54～-9.88)、-12.46 (-15.27～-9.64)%、p 値はすべての測定時点において 0.0001 未満であり、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。解析対象を観察例とした結果も同様であった。



Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Figure 14.2.6.1

図 2.7.6.5-4. 治験薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における平均眼圧の推移

（ITT 集団、試験眼）

表 2.7.6.5-8. 治験薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における平均眼圧 (mmHg)、ベースラインからの変化量及び変化率 (ITT 集団、試験眼、2 標本 t 検定法、多重代入法)

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122) Actual	 Change from Baseline	 Percent change from baseline	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124) Actual	 Change from Baseline	 Percent change from baseline
V1: Screening						
n	122			124		
Mean (SE)	19.42 (0.251)			19.26 (0.224)		
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	0.16					
SE for the Difference	0.336					
95% 2-Sided CI	(-0.50, 0.82)					
p-value	0.6347					
V2: Qualification Visit 1, 09:00 Hours						
n	122			124		
Mean (SE)	19.42 (0.138)			19.38 (0.138)		
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	0.04					
SE for the Difference	0.195					
95% 2-Sided CI	(-0.34, 0.43)					
p-value	0.8257					
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 09:00 Hours						
n	122			124		
Mean (SE)	19.76 (0.147)			19.65 (0.159)		
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	0.11					
SE for the Difference	0.217					
95% 2-Sided CI	(-0.32, 0.54)					
p-value	0.6158					
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 11:00 Hours						
n	122			124		
Mean (SE)	19.52 (0.138)			19.30 (0.138)		
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	0.22					
SE for the Difference	0.195					
95% 2-Sided CI	(-0.16, 0.61)					
p-value	0.2566					
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 16:00 Hours						
n	122			124		
Mean (SE)	19.45 (0.134)			19.06 (0.120)		
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	0.39					
SE for the Difference	0.180					
95% 2-Sided CI	(0.04, 0.74)					
p-value	0.0311					
V4: Week 1 (Day 8), 09:00 Hours						
n	122	122	122	124	124	124
Mean (SE)	15.98 (0.238)	-3.78 (0.214)	-19.10 (1.066)	18.07 (0.202)	-1.58 (0.177)	-7.87 (0.837)

Confidential

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122) Actual	Change from Baseline	Percent change from baseline	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124) Actual	Change from Baseline	Percent change from baseline
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.09	-2.20	-11.23			
SE for the Difference	0.312	0.278	1.355			
95% 2-Sided CI	(-2.71, -1.48)	(-2.75, -1.66)	(-13.88, -8.57)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
V4: Week 1 (Day 8), 11:00 Hours						
n	122	122	122	124	124	124
Mean (SE)	15.26 (0.219)	-4.27 (0.194)	-21.86 (0.980)	17.69 (0.182)	-1.61 (0.159)	-8.21 (0.788)
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.44	-2.66	-13.64			
SE for the Difference	0.285	0.251	1.256			
95% 2-Sided CI	(-2.99, -1.88)	(-3.15, -2.17)	(-16.11, -11.18)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
V4: Week 1 (Day 8), 16:00 Hours						
n	122	122	122	124	124	124
Mean (SE)	15.36 (0.213)	-4.08 (0.183)	-21.03 (0.947)	17.56 (0.190)	-1.50 (0.160)	-7.85 (0.830)
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.19	-2.58	-13.18			
SE for the Difference	0.285	0.243	1.257			
95% 2-Sided CI	(-2.75, -1.64)	(-3.06, -2.11)	(-15.64, -10.71)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
V5: Week 2 (Day 15), 09:00 Hours						
n	122	122	122	124	124	124
Mean (SE)	15.64 (0.230)	-4.11 (0.206)	-20.79 (1.032)	17.80 (0.218)	-1.85 (0.207)	-9.19 (1.009)
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.15	-2.26	-11.59			
SE for the Difference	0.317	0.292	1.443			
95% 2-Sided CI	(-2.78, -1.53)	(-2.84, -1.69)	(-14.42, -8.77)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
V5: Week 2 (Day 15), 11:00 Hours						
n	122	122	122	124	124	124
Mean (SE)	15.24 (0.219)	-4.28 (0.185)	-21.98 (0.943)	17.52 (0.216)	-1.78 (0.195)	-9.14 (0.999)
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.27	-2.50	-12.84			
SE for the Difference	0.308	0.269	1.374			
95% 2-Sided CI	(-2.88, -1.67)	(-3.02, -1.97)	(-15.53, -10.14)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
V5: Week 2 (Day 15), 16:00 Hours						
n	122	122	122	124	124	124
Mean (SE)	15.09 (0.224)	-4.35 (0.190)	-22.45 (0.989)	17.20 (0.226)	-1.86 (0.201)	-9.74 (1.050)
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.11	-2.50	-12.71			
SE for the Difference	0.318	0.276	1.442			
95% 2-Sided CI	(-2.73, -1.48)	(-3.04, -1.95)	(-15.54, -9.88)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
V6: Week 4 (Day 29), 09:00 Hours						
n	122	122	122	124	124	124

Confidential

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122) Actual	Change from Baseline	Percent change from baseline	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124) Actual	Change from Baseline	Percent change from baseline
Mean (SE)	15.63 (0.242)	-4.13 (0.217)	-20.88 (1.076)	17.72 (0.206)	-1.93 (0.176)	-9.69 (0.870)
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.09	-2.20	-11.19			
SE for the Difference	0.317	0.279	1.382			
95% 2-Sided CI	(-2.72, -1.47)	(-2.75, -1.66)	(-13.90, -8.48)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
V6: Week 4 (Day 29), 11:00 Hours						
n	122	122	122	124	124	124
Mean (SE)	15.33 (0.249)	-4.19 (0.221)	-21.50 (1.117)	17.53 (0.207)	-1.77 (0.176)	-9.10 (0.900)
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.20	-2.42	-12.40			
SE for the Difference	0.324	0.282	1.434			
95% 2-Sided CI	(-2.83, -1.57)	(-2.97, -1.87)	(-15.21, -9.59)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
V6: Week 4 (Day 29), 16:00 Hours						
n	122	122	122	124	124	124
Mean (SE)	15.27 (0.234)	-4.18 (0.201)	-21.53 (1.036)	17.32 (0.212)	-1.74 (0.190)	-9.07 (0.997)
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.05	-2.44	-12.46			
SE for the Difference	0.315	0.276	1.436			
95% 2-Sided CI	(-2.67, -1.43)	(-2.98, -1.90)	(-15.27, -9.64)			
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			

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 0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost mean from the Placebo + 0.005% Latanoprost 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.

[1] Difference from placebo + 0.005% Latanoprost, SE for the difference, CI, and p-value are based on two-sample t-tests comparing 0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost with placebo + 0.005% Latanoprost.

Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.2.1

Confidential

4） 治験薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における平均眼圧の推移（MMRM 法）

治験薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における平均眼圧の MMRM 法による解析結果を表 2.7.6.5-9 に示した。

治験薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における平均眼圧について、解析対象を観察例とし MMRM 法により解析した結果、STN1013900 群及びプラセボ群の各 Visit 時の各測定時点の平均日中眼圧 (LS Mean) の群間差（両側 95%信頼区間）は、9 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、11 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）、16 時（治験薬投与後 1 週、2 週及び 4 週）の順に-2.13 (-2.71～-1.55)、-2.20 (-2.79～-1.61)、-2.14 (-2.73～-1.55)、-2.49 (-3.02～-1.97)、-2.33 (-2.90～-1.76)、-2.27 (-2.87～-1.66)、-2.29 (-2.82～-1.76)、-2.19 (-2.79～-1.60)、-2.15 (-2.74～-1.56) mmHg、p 値はすべての測定時点において 0.0001 未満であり、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。欠測値を多重代入法で補完した共分散分析法の解析結果も同様であった。

表 2.7.6.5-9. 治験薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における眼圧 (mmHg)
（ITT 集団、試験眼、MMRM 法、観察例）

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)
V4: Week 1 (Day 8), 09:00 Hours		
n	120	124
LS Mean	15.91	18.04
SE	0.210	0.207
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.13	
SE for the Difference	0.295	
95% 2-Sided CI	(-2.71, -1.55)	
p-value	<0.0001	
V4: Week 1 (Day 8), 11:00 Hours		
n	120	124
LS Mean	15.23	17.72
SE	0.191	0.188
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.49	
SE for the Difference	0.268	
95% 2-Sided CI	(-3.02, -1.97)	
p-value	<0.0001	
V4: Week 1 (Day 8), 16:00 Hours		
n	120	123
LS Mean	15.35	17.64
SE	0.191	0.189
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.29	
SE for the Difference	0.269	
95% 2-Sided CI	(-2.82, -1.76)	
p-value	<0.0001	
V5: Week 2 (Day 15), 09:00 Hours		
n	120	123
LS Mean	15.57	17.77
SE	0.214	0.212
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.20	
SE for the Difference	0.301	
95% 2-Sided CI	(-2.79, -1.61)	
p-value	<0.0001	
V5: Week 2 (Day 15), 11:00 Hours		
n	121	123
LS Mean	15.21	17.54

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)
SE	0.207	0.204
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.33	
SE for the Difference	0.291	
95% 2-Sided CI	(-2.90, -1.76)	
p-value	<0.0001	
V5: Week 2 (Day 15), 16:00 Hours		
n	121	123
LS Mean	15.09	17.28
SE	0.215	0.213
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.19	
SE for the Difference	0.303	
95% 2-Sided CI	(-2.79, -1.60)	
p-value	<0.0001	
V6: Week 4 (Day 29), 09:00 Hours		
n	120	123
LS Mean	15.55	17.70
SE	0.213	0.211
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.14	
SE for the Difference	0.299	
95% 2-Sided CI	(-2.73, -1.55)	
p-value	<0.0001	
V6: Week 4 (Day 29), 11:00 Hours		
n	120	123
LS Mean	15.29	17.56
SE	0.218	0.215
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.27	
SE for the Difference	0.306	
95% 2-Sided CI	(-2.87, -1.66)	
p-value	<0.0001	
V6: Week 4 (Day 29), 16:00 Hours		
n	118	123
LS Mean	15.25	17.40
SE	0.213	0.211
Difference from Placebo + 0.005% Latanoprost [1]	-2.15	
SE for the Difference	0.299	
95% 2-Sided CI	(-2.74, -1.56)	
p-value	<0.0001	

Note: The MMRM model uses treatment, visit, time point, treatment by visit, treatment by time point, visit by time point and treatment by visit by time point as fixed effects, time-matched baseline IOP as covariate, and subject as a random effect.
[1] Difference from placebo + 0.005% Latanoprost, SE for the difference, CI, and p-value are based on an MMRM comparing 0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost with placebo + 0.005% Latanoprost.
Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.3.2

5) 平均日中眼圧について、事前に定めた眼圧、変化量及び変化率を達成した被験者の割合

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、眼圧、変化量及び変化率を達成した被験者の割合について、解析対象を観察例とし Fisher の直接法により投与群間の比較を行った結果を表 2.7.6.5-10 に示した。

眼圧、変化量及び変化率のいずれの解析結果でも、プラセボ群と比較して STN1013900 群は高い被験者割合を示し、p 値は概ね 0.0001 未満であり、STN1013900 群の改善度はプラセボ群と比較して、概ね統計的に有意に優れていた。

表 2.7.6.5-10. 各 Visit 時におけるカテゴリー別の被験者の割合の要約

（ITT 集団、試験眼、平均日中眼圧、観察例）

Visit Category	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	p-value [3]
V4: Week 1 (Day 8) - Diurnal Mean			
IOP (mmHg)	120	124	
<= 18	104 (86.7%)	74 (59.7%)	<0.0001
<= 17	88 (73.3%)	47 (37.9%)	<0.0001
<= 16	72 (60.0%)	22 (17.7%)	<0.0001
<= 15	57 (47.5%)	9 (7.3%)	<0.0001
<= 14	38 (31.7%)	2 (1.6%)	<0.0001
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	120	124	
>= 0	119 (99.2%)	114 (91.9%)	0.0101
>= 2	104 (86.7%)	46 (37.1%)	<0.0001
>= 4	68 (56.7%)	10 (8.1%)	<0.0001
>= 6	17 (14.2%)	1 (0.8%)	<0.0001
>= 8	2 (1.7%)	0	0.2408
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	120	124	
>= 5	112 (93.3%)	80 (64.5%)	<0.0001
>= 10	104 (86.7%)	43 (34.7%)	<0.0001
>= 15	86 (71.7%)	20 (16.1%)	<0.0001
>= 20	64 (53.3%)	8 (6.5%)	<0.0001
>= 25	36 (30.0%)	4 (3.2%)	<0.0001
>= 30	21 (17.5%)	1 (0.8%)	<0.0001
>= 35	9 (7.5%)	0	0.0014
>= 40	4 (3.3%)	0	0.0570
V5: Week 2 (Day 15) - Diurnal Mean			
IOP (mmHg)	121	123	
<= 18	108 (89.3%)	79 (64.2%)	<0.0001
<= 17	96 (79.3%)	56 (45.5%)	<0.0001
<= 16	77 (63.6%)	34 (27.6%)	<0.0001
<= 15	61 (50.4%)	17 (13.8%)	<0.0001
<= 14	46 (38.0%)	8 (6.5%)	<0.0001
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	121	123	
>= 0	119 (98.3%)	108 (87.8%)	0.0017
>= 2	108 (89.3%)	57 (46.3%)	<0.0001
>= 4	79 (65.3%)	15 (12.2%)	<0.0001
>= 6	22 (18.2%)	3 (2.4%)	<0.0001
>= 8	2 (1.7%)	0	0.2449
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	121	123	
>= 5	115 (95.0%)	86 (69.9%)	<0.0001
>= 10	107 (88.4%)	57 (46.3%)	<0.0001
>= 15	96 (79.3%)	32 (26.0%)	<0.0001
>= 20	73 (60.3%)	14 (11.4%)	<0.0001
>= 25	49 (40.5%)	11 (8.9%)	<0.0001
>= 30	24 (19.8%)	4 (3.3%)	<0.0001
>= 35	12 (9.9%)	0	0.0002
>= 40	2 (1.7%)	0	0.2449
V6: Week 4 (Day 29) - Diurnal Mean			
IOP (mmHg)	120	123	
<= 18	105 (87.5%)	71 (57.7%)	<0.0001
<= 17	95 (79.2%)	53 (43.1%)	<0.0001
<= 16	78 (65.0%)	36 (29.3%)	<0.0001
<= 15	64 (53.3%)	20 (16.3%)	<0.0001
<= 14	41 (34.2%)	4 (3.3%)	<0.0001
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	120	123	
>= 0	117 (97.5%)	111 (90.2%)	0.0300
>= 2	110 (91.7%)	60 (48.8%)	<0.0001
>= 4	69 (57.5%)	14 (11.4%)	<0.0001
>= 6	23 (19.2%)	1 (0.8%)	<0.0001
>= 8	2 (1.7%)	0	0.2428
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	120	123	
>= 5	115 (95.8%)	82 (66.7%)	<0.0001
>= 10	108 (90.0%)	57 (46.3%)	<0.0001
>= 15	91 (75.8%)	30 (24.4%)	<0.0001
>= 20	72 (60.0%)	16 (13.0%)	<0.0001
>= 25	45 (37.5%)	8 (6.5%)	<0.0001

Visit Category	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	p-value [3]
>= 30	23 (19.2%)	1 (0.8%)	<0.0001
>= 35	13 (10.8%)	0	<0.0001
>= 40	3 (2.5%)	0	0.1189

Note: Baseline refers to the Visit 3 (Day 1) data at the corresponding time point (i.e., diurnally adjusted baseline or mean diurnal baseline). Percentages are based on the number of subjects in a given treatment group with non-missing values for the population being analyzed. The diurnal IOP is calculated as the average of 3 IOP values across 09:00, 11:00, and 16:00 time points.
[1] IOP reduction from baseline at a visit was calculated as: Baseline IOP - Visit IOP, using mean diurnal IOP values at the corresponding visit.
[2] IOP percent reduction from baseline at a visit was calculated as: [(IOP Reduction from Baseline)/(Baseline IOP)] x 100%.
[3] The p-values are from Fisher's exact test comparing the incidence between 0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost and Placebo + 0.005% Latanoprost.
Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.2.4

(3) 部分集団解析

治験薬投与後 4 週の平均日中眼圧を、年齢区分（< 65 歳、≥ 65 歳）、性別（男性、女性）、緑内障前治療薬（未治療、プロスタグランジン関連薬、その他単剤、その他併用）、試験眼のベースラインの平均日中眼圧（< 20 mmHg、≥ 20 mmHg）及び試験眼の診断名（原発開放隅角緑内障、高眼圧症）の部分集団に分けて、解析対象を観察例とし、共分散分析法により解析した結果を Table 14.2.5.1～Table 14.2.5.5（添付資料 5.3.5.1-4）に示した。

いずれの部分集団解析でも、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。

(4) 有効性の結論

主要評価項目である治験薬投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean ± SE) について、STN1013900 群で 15.29 ± 0.172 mmHg、プラセボ群で 17.65 ± 0.170 mmHg であり、平均日中眼圧 (LS Mean) の群間差（両側 95%信頼区間）は、-2.36 (-2.83～-1.88) mmHg、p 値は有意水準 0.05 で 0.0001 未満であり、STN1013900 のプラセボに対する優越性が検証された。

副次評価項目である治験薬投与後 1 週 (Day 8) 及び 2 週 (Day 15) の平均日中眼圧 (LS Mean) について、群間差（両側 95%信頼区間）は、治験薬投与後 1 週では-2.47 (-2.89～-2.04) mmHg、p 値は 0.0001 未満、治験薬投与後 2 週では-2.41 (-2.87～-1.94) mmHg、p 値は有意水準 0.05 で 0.0001 未満であった。また、治験薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量及び変化率、各 Visit 時の各測定時点における眼圧、各 Visit 時の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化量及び変化率についても、すべての時点で STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用を示した。

さらに、平均日中眼圧について、事前に定めた眼圧、変化量及び変化率を達成した被験者の割合においても、STN1013900 群はプラセボ群と比較し高い反応被験者率を示し、ほとんどの項目で統計的に有意であった。

また、ITT 集団の観察例を対象に種々の因子で部分集団解析したいずれの部分集団でも、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用を示した。

以上の結果より、0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象として、0.02% STN1013900 点眼液は、プラセボ点眼液と比較して主要評価項目である治験薬投与後 4 週の平均日中眼圧について優越性が検証され、ほとんどの副次評価項目でも STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められたことから、眼圧下降作用について 0.005%ラタノプロスト点眼液に対する上乗せ効果が示された。

2.7.6.5.2.5 安全性

(1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象は、STN1013900 群で 64.8%（79/122 例）、プラセボ群で 21.0%（26/124 例）に認められた。そのうち、副作用は STN1013900 群で 61.5%（75/122 例）、プラセボ群で 8.1%（10/124 例）に認められた。有害事象の重症度は、プラセボ群で認められた肩回旋筋腱板症候群の 1 例が中等度と判定された以外、すべて軽度であった。重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は、治験中又は治験終了後に、概ね回復又は軽快した。

有害事象による中止例は STN1013900 群に 2 例認められ、その内訳は眼瞼炎、COVID-19 が各 1 例であった。

STN1013900 群で最も高頻度に認められた副作用は結膜充血で 53.3%（65/122 例）、次に高頻度に認められた副作用は渦巻き角膜で 7.4%（9/122 例）であった。

(2) 有害事象の表示

安全性解析対象集団の治療期に認められた有害事象 (TEAE) を対象に、発現割合を表 2.7.6.5-11 に、有害事象の SOC・PT 別集計を表 2.7.6.5-12 に、副作用の SOC・PT 別集計を表 2.7.6.5-13 に示した。さらに、眼の有害事象の SOC・PT 別集計を表 14.3.1.3（添付資料 5.3.5.1-4）に、眼以外の有害事象の SOC・PT 別集計を表 14.3.1.4（添付資料 5.3.5.1-4）に、SOC・PT 別の重症度分類を表 14.3.1.7（添付資料 5.3.5.1-4）に示した。

有害事象は、STN1013900 群で 64.8%（79/122 例）、プラセボ群で 21.0%（26/124 例）の被験者に認められた。その内訳は、眼の有害事象が STN1013900 群で 63.1%（77/122 例）、プラセボ群で 15.3%（19/124 例）、眼以外の有害事象が発現した被験者の割合は STN1013900 群で 5.7%（7/122 例）、プラセボ群で 6.5%（8/124 例）であった。

高頻度（2%以上）に認められた有害事象について、STN1013900 群の眼の有害事象は結膜充血が 53.3%（65/122 例）、渦巻き角膜が 7.4%（9/122 例）、眼そう痒症が 6.6%（8/122 例）、眼刺激が 5.7%（7/122 例）、霧視が 4.9%（6/122 例）、結膜出血、眼脂及び眼の異物感が各 2.5%（3/122 例）であった。プラセボ群で高頻度に認められた有害事象は、結膜充血が 6.5%（8/124 例）、点状角膜炎が 3.2%（4/124 例）であった。眼以外の有害事象で高頻度のものは両群ともに認められなかった。

有害事象の重症度は、プラセボ群で認められた肩回旋筋腱板症候群の 1 例が中等度と判定された以外、すべて軽度であった。重篤な有害事象は認められなかった。

Confidential

有害事象による治験の中止はSTN1013900群に2例認められ、その内訳は眼瞼炎、COVID-19が各1例であった。

副作用はSTN1013900群で61.5%（75/122例）、プラセボ群で8.1%（10/124例）の被験者に認められ、すべてSOCで眼障害に分類されるものであった。高頻度（2%以上）に認められた副作用について、STN1013900群は結膜充血が53.3%（65/122例）、渦巻き角膜が7.4%（9/122例）、眼刺激及び眼そう痒症が各5.7%（7/122例）、霧視が4.1%（5/122例）、眼脂が2.5%（3/122例）であった。プラセボ群で高頻度に認められた副作用は、結膜充血が5.6%（7/124例）であった。

STN1013900群で、より高頻度（5%以上）に認められた副作用は、結膜充血が53.3%（65/122例）、渦巻き角膜が7.4%（9/122例）、眼刺激及び眼そう痒症が各5.7%（7/122例）であった。転帰は、結膜充血の2例が軽快、渦巻き角膜の2例が未回復、7例が軽快であったが、それ以外のものは回復であった。

STN1013900群特有の副作用である渦巻き角膜は、STN1013900群にのみ7.4%（9/122例）に認められたが、重症度はすべて軽度であり、2例（22.2%）が未回復、7例（77.8%）が軽快であった。渦巻き角膜は、治験薬投与開始後7日及び14日に各1例、治験薬投与終了翌日に6例、治験薬投与終了後51日に1例が認められたことから、大部分が治験薬投与開始後2週以降の発現であった。そのグレード（変化がある時は最高値）は、3が3件（18.8%）、2が9件（56.3%）、1が4件（25.0%）であったが、転帰時は0及び1が10件（62.5%）となった。深さはすべて上皮（上皮直下を含む）にとどまっていた。渦巻き角膜が認められた症例と認められなかった症例の、試験眼の平均日中眼圧及びベースラインからの平均変化量、各Visit時の試験眼及び僚眼の最高矯正視力スコアの平均値及びベースラインからの平均変化量は、ほぼ同様であった。

表 2.7.6.5-11. 投与群別の TEAE の要約

	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	All Subjects (N=246)
Number of TEAEs	135	35	170
Number of Subjects with Any TEAE	79 (64.8%)	26 (21.0%)	105 (42.7%)
Number of Ocular TEAEs	127	25	152
Number of Subjects with Any Ocular TEAE	77 (63.1%)	19 (15.3%)	96 (39.0%)
Number of Non-Ocular TEAEs	8	10	18
Number of Subjects with Any Non-Ocular TEAE	7 (5.7%)	8 (6.5%)	15 (6.1%)
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity			
Mild	79 (64.8%)	25 (20.2%)	104 (42.3%)
Moderate	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Severe	0	0	0
Number of Subjects with Any TEAE by Maximum Relationship to Study Drug			
Not Related	4 (3.3%)	14 (11.3%)	18 (7.3%)
Unlikely Related	0	2 (1.6%)	2 (0.8%)
Possibly Related	25 (20.5%)	4 (3.2%)	29 (11.8%)
Related	50 (41.0%)	6 (4.8%)	56 (22.8%)
Number of Treatment-Related [1] TEAEs	110	12	122
Number of Subjects with Any Treatment-Related [1] TEAE	75 (61.5%)	10 (8.1%)	85 (34.6%)
Number of TE-SAEs	0	0	0
Number of Subjects with Any TE-SAE	0	0	0
Number of Treatment-Related [1] TE-SAEs	0	0	0
Number of Subjects with Any Treatment-Related [1] TE-SAE	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs Leading to Treatment Discontinuation	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)

	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	All Subjects (N=246)
Number of Subjects with TEAEs Leading to Study Discontinuation	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Death	0	0	0

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 5.3.5.1-4 Table 14.3.1.1

表 2.7.6.5-12. 投与群別の TEAE の発現割合

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	All Subjects (N=246)
Number of Subjects with Any TEAE	79 (64.8%)	26 (21.0%)	105 (42.7%)
Eye disorders	76 (62.3%)	18 (14.5%)	94 (38.2%)
Abnormal sensation in eye	1 (0.8%)	2 (1.6%)	3 (1.2%)
Asthenopia	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Blepharitis	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
Chalazion	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Conjunctival haemorrhage	3 (2.5%)	0	3 (1.2%)
Conjunctival hyperaemia	65 (53.3%)	8 (6.5%)	73 (29.7%)
Cornea verticillata	9 (7.4%)	0	9 (3.7%)
Erythema of eyelid	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Eye discharge	3 (2.5%)	0	3 (1.2%)
Eye irritation	7 (5.7%)	1 (0.8%)	8 (3.3%)
Eye pain	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Eye pruritus	8 (6.6%)	0	8 (3.3%)
Eyelid myokymia	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Foreign body sensation in eyes	3 (2.5%)	0	3 (1.2%)
Lacrimation increased	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Ocular discomfort	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Ocular hyperaemia	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
Optic disc haemorrhage	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Photophobia	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Punctate keratitis	2 (1.6%)	4 (3.2%)	6 (2.4%)
Trichiasis	0	2 (1.6%)	2 (0.8%)
Vision blurred	6 (4.9%)	0	6 (2.4%)
Visual acuity reduced	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Gastrointestinal disorders	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
Abdominal discomfort	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Nausea	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
General disorders and administration site conditions	1 (0.8%)	2 (1.6%)	3 (1.2%)
Fatigue	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Malaise	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Thirst	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Immune system disorders	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Immunisation reaction	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Infections and infestations	3 (2.5%)	2 (1.6%)	5 (2.0%)
Body tinea	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
COVID-19	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
Conjunctivitis	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.8%)	2 (1.6%)	3 (1.2%)
Foreign body in eye	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Thermal burn	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Thoracic vertebral fracture	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	3 (2.4%)	3 (1.2%)
Arthralgia	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Muscle spasms	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Rotator cuff syndrome	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Nervous system disorders	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Headache	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Psychiatric disorders	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Insomnia	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	All Subjects (N=246)
Eczema	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

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 25.0. Subjects experiencing more than one TEAE within a given SOC or PT are counted once within that SOC or PT. SOCs and PTs within SOCs are listed in alphabetical order.
Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.3.1.2

表 2.7.6.5-13. 投与群別の因果関係が否定できない TEAE の発現割合

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=122)	Placebo + 0.005% Latanoprost (N=124)	All Subjects (N=246)
Number of Subjects with Any Treatment-Related TEAE	75 (61.5%)	10 (8.1%)	85 (34.6%)
Eye disorders	75 (61.5%)	10 (8.1%)	85 (34.6%)
Abnormal sensation in eye	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
Blepharitis	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
Conjunctival haemorrhage	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
Conjunctival hyperaemia	65 (53.3%)	7 (5.6%)	72 (29.3%)
Cornea verticillata	9 (7.4%)	0	9 (3.7%)
Erythema of eyelid	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Eye discharge	3 (2.5%)	0	3 (1.2%)
Eye irritation	7 (5.7%)	1 (0.8%)	8 (3.3%)
Eye pain	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Eye pruritus	7 (5.7%)	0	7 (2.8%)
Foreign body sensation in eyes	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Lacrimation increased	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Ocular hyperaemia	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
Punctate keratitis	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Trichiasis	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Vision blurred	5 (4.1%)	0	5 (2.0%)
Visual acuity reduced	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)

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 25.0. Subjects experiencing more than one TEAE within a given SOC or PT are counted once within that SOC or PT. SOCs and PTs within SOCs are listed in alphabetical order.
Source: 添付資料 5.3.5.1-4 Table 14.3.1.6

(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

本治験において死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。他の重要な有害事象（治験の中止に至った有害事象）は、STN1013900 群に 2 例認められ、その内訳は眼瞼炎、COVID-19 が各 1 例であった。

(4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) 最高矯正視力検査 (BCVA)

各 Visit 時の矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量はいずれの群においても 0.1 未満であり、ベースラインからの変動はほとんど認められなかった。

視力が投与前から 3 ライン以上低下した症例は STN1013900 群で 5 例に認められ、うち 1 例が視力低下の有害事象とされたが、副作用とは判断されなかった。プラセボ群では 3 ライン以上低

下した症例は認められなかったが、視力低下の有害事象が 1 例認められ、副作用と判断されたものの、無処置にて回復した。

2） 細隙灯顕微鏡検査

結膜充血スコアのベースラインからの平均変化量について、STN1013900 群の方がプラセボ群よりスコアが上昇した。また、試験眼あるいは僚眼の結膜充血スコアがベースラインから 1 段階以上重症度が上昇した被験者は、STN1013900 群で 45.9%（56/122 例）、プラセボ群で 5.6%（7/124 例）と STN1013900 群で多かった。

その他の細隙灯顕微鏡検査所見スコアについて、1 段階以上重症度が上昇した被験者は、STN1013900 群とプラセボ群共にほとんど認められなかった。

3） 眼底検査（散瞳下）

STN1013900 群、プラセボ群の試験眼、僚眼で垂直 C/D 比の平均値はほぼ同様であり、ベースラインからの変動はほとんど認められなかった。

4） 脈拍数・血圧測定

STN1013900 群及びプラセボ群ともに、各 Visit 時のバイタルサインの平均値及びベースラインからの平均変化量はほぼ同様であり、ベースラインからの変動はほとんど認められなかった。

5） 渦巻き角膜の安全性評価

渦巻き角膜が認められた症例と認められなかった症例の試験眼の平均日中眼圧及びベースラインからの平均変化量、各 Visit 時の試験眼及び僚眼の最高矯正視力スコアの平均値及びベースラインからの平均変化量は、ほぼ同様であった。

渦巻き角膜は有害事象として STN1013900 群で 7.4%（9/122 例）に認められ、治験薬投与終了後に 7 例が軽快、2 例が未回復のまま治験担当医師の判断により追跡調査終了となった。

(5) 安全性の結論

有害事象は STN1013900 群及びプラセボ群で 64.8%（79/122 例）及び 21.0%（26/124 例）の被験者に認められた。副作用は STN1013900 群及びプラセボ群で 61.5%（75/122 例）及び 8.1%（10/124 例）の被験者に認められ、両群ともに、すべて SOC で眼障害に分類されるものであった。有害事象の重症度は、プラセボ群で認められた肩回旋筋腱板症候群の 1 例が中等度と判定された以外、すべて軽度であった。重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象による中止は STN1013900 群に 2 例認められ、その内訳は眼瞼炎、COVID-19 が各 1 例であった。

最も高頻度に認められた副作用は結膜充血で、STN1013900 群で 53.3%（65/122 例）、プラセボ群で 5.6%（7/124 例）であった。この結膜充血はすべて軽度であり、治験薬投与終了後にほぼすべてが消失した。次に高頻度に認められた副作用は、STN1013900 群特有の副作用である渦巻き角膜であり、7.4%（9/122 例）に認められたが、すべて軽度であり、治験薬投与終了後に概ね軽快した。

その他の安全性検査項目で、問題となるものは認められなかった。

以上より、0.005%ラタノプロスト点眼液の併用下における 0.02% STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の忍容性及び安全性に問題はなかった。

2.7.6.5.2.6　　結論

本試験は、0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を有する日本人患者を対象に、0.005%ラタノプロスト点眼液併用時の 0.02% STN1013900 点眼液の眼圧下降作用における、プラセボ点眼液に対する優越性を検証する目的で実施した。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean ± SE) について、STN1013900 群で 15.29 ± 0.172 mmHg、プラセボ群で 17.65 ± 0.170 mmHg であり、LS Mean の群間差（両側 95%信頼区間）は、-2.36 (-2.83～-1.88) mmHg、p 値は 0.0001 未満であり、STN1013900 のプラセボに対する優越性が検証された。副次評価項目においても、ほとんどの項目において、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められた。

安全性について、STN1013900 群及びプラセボ群で認められた有害事象はそれぞれ、64.8%（79/122 例）及び 21.0%（26/124 例）、副作用はそれぞれ 61.5%（75/122 例）及び 8.1%（10/124 例）であり、STN1013900 群の有害事象及び副作用の発現割合はプラセボ群よりも高かった。有害事象の重症度は、プラセボ群で 1 例が中等度と判定された以外、すべて軽度であった。重篤な有害事象は認められなかった。

結膜充血は、両群とも最も高頻度に認められた副作用であり、STN1013900 群で 53.3%（65/122 例）、プラセボ群で 5.6%（7/124 例）であったが、この結膜充血はすべて軽度であり、治験薬投与終了後にほぼすべてが消失した。STN1013900 群特有の副作用である渦巻き角膜については、7.4%（9/122 例）に認められたが、すべて軽度であり、治験薬投与終了後に概ね軽快した。

以上、有害事象及び副作用の発現割合、重症度、その経過、その他の安全性検査項目の結果から、0.02% STN1013900 点眼液の安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

以上より、0.02% STN1013900 点眼液は、0.005%ラタノプロスト点眼液の併用下において、プラセボ点眼液と比較して統計的に有意な眼圧下降作用を示し、ラタノプロスト点眼液に対する上乗せ効果が認められた。また、安全性については、0.02% STN1013900 点眼液はプラセボ点眼液

に比べて有害事象及び副作用の発現が多くみられたものの、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

2.7.6.6 国内第Ⅲ相長期投与試験（101390002LT）（評価資料）

添付資料 5.3.5.2-1

治験の標題: 0.02%STN1013900 点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした単剤、0.005%ラタノプロスト点眼液併用及び 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液（以下、0.5%チモロール点眼液）併用における　オープンラベル長期投与試験－第Ⅲ相－	
治験責任医師: [redacted] [redacted] 他、計 33 名	
治験実施施設: [redacted] 他、計 33 医療機関	
医学専門家: [redacted]	
公表文献: 該当なし	
治験期間: 2021 年 5 月 26 日～2024 年 11 月 20 日	開発のフェーズ: 第Ⅲ相

2.7.6.6.1 治験方法の概略

2.7.6.6.1.1 目的

日本人における原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.02%STN1013900 点眼液を単独又はプロスタグランジン関連薬（0.005%ラタノプロスト点眼液）、β遮断薬（0.5%チモロール点眼液）のいずれかとの併用投与時の安全性及び眼圧下降作用を 52 週間にわたって評価する。

2.7.6.6.1.2 治験方法

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 5 日～6 週間の Washout 後に 2～7 日間の適格性を確認する観察期を設けた。試験眼の Visit 3 (Baseline) の 9 時の眼圧値によって、コホート 1（15mmHg 以上 22mmHg 未満）又はコホート 2（22mmHg 以上 35mmHg 未満）に分けた後、コホート 2 に該当する被験者に対し、グループ 2、グループ 3、グループ 4 に 1：1：1 の割合で無作為に割付けた。グループ 1（コホート 1）及びグループ 2 は 0.02%STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）両眼に点眼し、グループ 3 は 0.02%STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）及び 0.005%ラタノプロスト点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）両眼に点眼し、グループ 4 は 0.02%STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）及び 0.5%チモロール点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時±1 時間、21 時±1 時間）両眼に点眼し、投与後 52 週の安全性及び有効性について検討した。なお、投与期間中に細隙灯顕微鏡検査でアミオダロン角膜症のグレード分類法（Orlando, 1984）により渦巻き角膜の所見が認められた被験者は、規定の検査・観察に加えて、追加の検査・観察を実施した。

2.7.6.6.1.3 被験者数

260 例（各グループ 65 例）

【設定根拠】

日本人において 52 週投与時の有効性及び安全性評価例として 100 例を確保するため STN1013900 点眼液投与例（単剤、ラタノプロストまたはチモロール併用）として 260 例程度と設定した。

2.7.6.6.1.4 診断及び主な組入れ基準

（1） 対象被験者

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

（2） 選択基準

本治験への参加に対する文書同意が得られ、Visit 1 (Screening)、Visit 2（適格性確認 1）及び Visit 3（Day 1、適格性確認 2）に次の基準をすべて満たすものを対象とした。

1. 20 歳以上である。
2. 両眼とも原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症と診断されている（片眼と対側眼で異なる診断でも可）。
3. Visit 1 (Screening) 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. 原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障と診断された場合、少なくともいずれか一方の同一眼において、Visit 2（適格性確認 1）の 9 時に測定した Washout 後の眼圧が 15 mmHg 以上、35 mmHg 未満であり、Visit 2（適格性確認 1）から 2～7 日後の Visit 3（Day 1、適格性確認 2）の 9 時、11 時及び 16 時に測定した Washout 後の眼圧が 15 mmHg 以上、35 mmHg 未満である。
5. 高眼圧症と診断された場合、少なくともいずれか一方の同一眼において、Visit 2（適格性確認 1）の 9 時に測定した Washout 後の眼圧が 22 mmHg 以上、35 mmHg 未満であり、Visit 2（適格性確認 1）から 2～7 日後の Visit 3（Day 1、適格性確認 2）の 9 時、11 時及び 16 時に測定した Washout 後の眼圧が 22 mmHg 以上、35 mmHg 未満である。
6. 各眼の最高矯正視力 (BCVA) が+0.7 logMAR 以上（Snellen 視力で 20/100 以上又は小数視力で 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

Visit 1 (Screening)、Visit 2（適格性確認 1）及び Visit 3（Day 1、適格性確認 2）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とした。

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 Washout 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、Washout が安全ではないと判断された被験者を含む。
2. 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 15)）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。
3. Visit3（Day 1、適格性確認 2）の結膜充血スコアが中等度（+2）又は重度（+3）である。
4. 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。
5. 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。
6. Visit 1 (Screening) 前 6 ヵ月以内に眼外傷の既往又は Visit 1 (Screening) 前 3 ヵ月以内に眼内手術又は屈折矯正手術以外のレーザー治療の既往がある。
7. 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。Visit 1 (Screening) 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。
8. 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・治験分担医師が判断する角膜の疾患又は状態が認められる。
9. いずれかの眼に角膜沈着物又は渦巻き角膜の所見がある。
10. 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、糖尿病性網膜症、網膜静脈閉塞症、加齢黄斑変性、病的近視 等）が認められる。
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. Visit 1 (Screening) 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、Goldmann 圧平眼圧測定を妨げる何らかの異常（円錐角膜 等）が認められる。
14. 0.02%STN1013900 点眼液、0.005%ラタノプロスト点眼液、0.5%チモロール点眼液又は治験で使用する他の薬剤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。
16. Visit 3（Day 1、適格性確認 2）の 2～3 週間*前から治験終了時（又は中止時）までにコンタクトレンズを装用する（*：ソフトコンタクトレンズは 2 週間、ハードコンタクトレンズは 3 週間）。

全身に関する基準：

17. Visit 1 (Screening) 時の臨床検査において、臨床的に重要な異常が認められる。
18. βアドレナリン拮抗薬に対する過敏症の既往又は禁忌がある（例：気管支喘息、気管支痙攣、重度の慢性閉塞性肺疾患、コントロール不良のうっ血性心不全、第 II 度または第 III 度の心ブロック又は心臓ショックの現在又は過去の診断がある）。
19. 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。
20. Visit 1 (Screening) 前 30 日以内に他の何らかの治験へ参加した。
21. 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 Visit 1 (Screening) 前 30 日以内に使用又は本治験期間中の使用が予想される。
22. 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、治験使用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、Visit 1 (Screening) 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。

2.7.6.6.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

治療期

被験薬：0.02% STN1013900 点眼液（製造番号：D101390002LT-1、D101390002LT-4）

併用薬：0.005% ラタノプロスト点眼液（製造番号：D101390002LT-2、D101390002LT-5）

0.5% チモロール点眼液（製造番号：D101390002LT-3、D101390002LT-6）

Confidential

(2) 用法・用量

グループ 1（コホート 1）及びグループ 2：0.02%STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）両眼に点眼。

グループ 3：0.02% STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）及び 0.005% ラタノプロスト点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）両眼に点眼。

グループ 4：0.02% STN1013900 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）及び 0.5% チモロール点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時±1 時間、21 時±1 時間）両眼に点眼。

(3) 投与期間

52 週間

2.7.6.6.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.6-1 及び表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-1. 検査・観察項目（Main Study）

	観察期						治療期[1]								
試験日	Screening	Washout[2]	適格性確認 1 (Day -2 to -7)	適格性確認 2 (Day 1)			Week 2 (Day 15±3)			Week 4 (Day 29±3)			Week 8 (Day 57±7)		
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
時刻（XY = XY:00）	--		09	09	11	16	09	11	16	09	11	16	09	11	16
同意取得	X														
選択／除外基準の確認	X		X	X	X	X									
被験者の人口統計学調査	X														
病歴／眼科既往の確認	X		X	X											
併用薬の確認	X		X	X			X			X			X		
バイタルサイン（脈拍数、血圧）	X		X	X			X			X			X		
尿妊娠検査[3]	X														
臨床検査 (Chem/Hem/UA)	X[4]														
症状／AE[5]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NEI VFQ-25 質問票				X											
最高矯正視力検査	X		X	X			X			X			X		
コントラスト感度検査				X											
眼圧測定	X		X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
細隙灯顕微鏡検査	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
隅角鏡検査[7]／中心角膜厚検査[8]	X														
視野検査[9]	X														

Confidential

	観察期						治療期 [1]								
試験日	Screening	Washout[2]	適格性確認 1 (Day -2 to -7)	適格性確認 2 (Day 1)			Week 2 (Day 15±3)			Week 4 (Day 29±3)			Week 8 (Day 57±7)		
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
時刻（XY = XY:00）	--		09	09	11	16	09	11	16	09	11	16	09	11	16
眼底検査（散瞳下）	X														
治験使用薬交付						X			X			X			X
治験使用薬回収							X			X			X		
点眼遵守状況の確認							X			X			X		
治験完了															

表 2.7.6.6-1. 検査・観察項目（Main Study）（続き）

	治療期 [1]											
試験日	Week 12 (Day 85±7)			Week 26 (Day 183±14)			Week 40 (Day 281±14)			Week 52 (Day 365±14) /中止時 [11]		
Visit	7.0	7.1	7.2	8.0	8.1	8.2	9.0	9.1	9.2	10.0	10.1	10.2
時刻（XY = XY:00）	09	11	16	09	11	16	09	11	16	09	11	16
同意取得												
選択／除外基準の確認												
被験者の人口統計学調査												
病歴／眼科既往の確認												
併用薬の確認	X			X			X			X		
バイタルサイン（脈拍数、血圧）	X			X			X			X		
尿妊娠検査 [3]				X						X		
臨床検査 (Chem/Hem/UA)				X						X		
症状／AE[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NEI VFQ-25 質問票												
最高矯正視力検査	X			X			X			X		
コントラスト感度検査												
眼圧測定	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
細隙灯顕微鏡検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
隅角鏡検査 [7]/ 中心角膜厚検査 [8]												
視野検査 [9]					X						X	
眼底検査（散瞳下）						X						X
治験使用薬交付			X			X			X			
治験使用薬回収		X			X			X			X[10]	
点眼遵守状況の確認		X			X			X			X	
治験完了												X

Visit における規定：眼圧測定は、Visit 1 (Screening) を除き、9 時+30 分間、11 時+30 分間及び 16 時±30 分間とする。

1. Visit 3（Day 1、適格性確認 2）以降の治療期 (Visit 4～10) に渦巻き角膜が認められた被験者は、渦巻き角膜に関する追加評価（追加観察）を並行して実施する。
2. すでに眼圧下降点眼薬を使用している被験者には、最小限必要な Washout を設けること。
3. 妊娠可能な女性には尿妊娠検査を行うこと。
4. Visit 1 (Screening) 時に臨床検査のための採血及び採尿を行うことができない、または受けたがらない被験者については、Visit 3（Day1、適格性確認 2）前に当該被験者について臨床検査の結果が入手できる限り、Visit 2（適格性確認 1）時に採血及び採尿を行うことができる。
5. 眼症状：被験者に対して、各 Visit 時に「調子はいかがですか？」と質問する。

6. 眼圧の適格性を再確認するために 1 週間以内に規定外来院を設けたときは、両眼の眼圧測定のみを実施する。
7. 隅角鏡検査が Visit 1 (Screening) 前 90 日以内に行われている場合は、その結果を利用することができる。
8. 中心角膜厚検査が Visit 1 (Screening) 前 1 週間以内に行われている場合は、その結果を利用することができる。
9. 視野検査が Visit 1 (Screening) 前 90 日以内に行われている場合は、その結果を利用することができる。
10. 治験期間中に交付した治験使用薬をすべて回収する。
11. 中止時は、Visit 10.0 の検査観察項目を実施する。その際、Visit 10.0 の検査観察項目に視野検査及び眼底検査（散瞳下）を追加して実施する。

表 2.7.6.6-2. 検査・観察項目（追加観察、Sub Study）

	渦巻き角膜と診断された時	渦巻き角膜が持続する場合				消失/安定化した渦巻き角膜[1,2]が確認された場合
試験日	Day 1	1 ヵ月 (Day 29 ± 7) に 1 回			2 ヵ月 (Day 57 ±7) に 1 回	—
Visit	OBS Visit 1	OBS Visit 2	OBS Visit 3	OBS Visit 4	OBS Visit 5 以降	最終 Visit
併用薬の確認	X	X	X	X	X	X
症状/AE	X	X	X	X	X	X
NEI VFQ-25 質問票	X					X
最高矯正視力検査	X	X	X	X	X	X
コントラスト感度検査	X					X
渦巻き角膜のグレード分類、位置の評価	X	X	X	X	X	X

1. いずれかの OBS Visit において、渦巻き角膜のグレードがゼロであった場合、又は渦巻き角膜の安定化が、治験責任医師又は治験分担医師によって確認された場合、被験者は最終 Visit の手順を完了し、追加観察 (Sub Study) は完了する。
2. 追加観察 (Sub Study) が完了後も、Main Study は Visit 10 まで継続する。

2.7.6.6.1.7 併用禁止薬及び併用禁止療法

(1) 併用禁止薬

次の薬剤（一般用医薬品を含む）の併用は、治験期間を通じて禁止した（治験使用薬は除いた）。

1. すべての眼圧下降薬
2. 縮瞳薬
3. エピネフリン関連化合物
4. 炭酸脱水酵素阻害薬
5. αアドレナリン受容体作動薬
6. βアドレナリン受容体拮抗薬
7. ムスカリン作動薬（ピロカルピン 等）
8. プロスタグランジン類を含む点眼薬
9. ROCK 阻害薬

Confidential

10. 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）

ただし、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［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、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬及びアンジオテンシン II 受容体遮断薬 (ARB)］を用いた全身療法について、Visit 1 (Screening) 前 30 日間から用量及び用法が一定で薬剤に変更なく、Visit 1 (Screening) 時に治験期間中に変更が予定されないと考えられる場合は併用可能とした。

(2) 併用禁止療法

次の非薬物療法は、治験期間を通じて禁止した。

1. 眼に対するレーザー治療
2. 眼に対する観血的手術
3. コンタクトレンズ装用。ただし、Visit 3（Day 1、適格性確認 2）の 2～3 週間*前までは装用可能（*：ソフトコンタクトレンズは 2 週間、ハードコンタクトレンズは 3 週間）
4. 涙点プラグ、外科的涙点閉鎖術等

2.7.6.6.1.8 評価項目

(1) 有効性評価項目

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

1) 主要評価項目

治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧

2) 副次評価項目

- 治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量
- 治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化率
- 治験使用薬投与後の各測定時点における眼圧
- 治験使用薬投与後の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化量
- 治験使用薬投与後の各測定時点における眼圧の同時刻測定ベースラインからの変化率
- 平均日中眼圧について、事前に定める眼圧値、変化量及び変化率を達成した被験者の割合

(2) 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査値
- 血圧・脈拍数
- 眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、視力検査、眼底検査、視野検査）

2.7.6.6.1.9 統計手法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

本治験に組み入られた被験者（且つ、コホート 2 では無作為化された被験者）のうち、治験使用薬を一度でも投与された被験者の集団を Full Analysis Set（FAS）と定義し、有効性の解析対象集団と定義した。

2) 安全性解析対象集団

治験使用薬を一度でも投与され、且ついずれかの安全性の評価を一度でも実施された被験者の集団を安全性の解析対象集団と定義した。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS において、人口統計学的及び他の基準値の特性について、投与群別に記述統計量を示した。

(3) 有効性

眼圧（連続量）に関する有効性の主要評価項目、及び副次評価項目ついては、各投与群（各グループ）の測定時点別に要約統計量（平均、標準偏差、標準誤差、中央値、四分位点、範囲、95%信頼区間）を算出した。加えてコホート 2 については、Analysis of Covariance（ANCOVA）を用い、各時点の各投与群における各評価項目の推定値（LS Mean（SE））を算出し、単剤群と併用群の群間差（各群における LS Mean の差）、その 95% CI、p-value により評価した。

眼圧（二値：目標値を達成した被験者の割合）に関する有効性の副次評価項目ついては、目標を達成した被験者数とその割合を各測定時点の投与群別に算出した。

(4) 安全性

安全性解析対象集団を対象として、治療期用治験使用薬初回投与後以降に発現した有害事象（全体、重症度、重篤、眼及び眼以外）及び副作用（全体及び重篤）について、投与群別と併合群で発現例数と発現割合を集計した。その他の安全性評価項目については，安全性解析対象集団を対象として、データの特性に応じ、投与群別に評価時点ごとの記述統計量を算出した。

2.7.6.6.2 結果の要約

2.7.6.6.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.6-3 に示した。

合計 286 例にスクリーニングを実施した。

Washout 期中止例は 26 例、治験使用薬に割付けられた症例は 260 例（グループ 1：67 例、グループ 2：62 例、グループ 3：65 例、グループ 4：66 例）であった。その後、129 例（グループ 1：32 例、グループ 2：32 例、グループ 3：34 例、グループ 4：31 例）が治験を中止し、治験完了例は 131 例（グループ 1：35 例、グループ 2：30 例、グループ 3：31 例、グループ 4：35 例）であった。

表 2.7.6.6-3. 症例の内訳

	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol	All Subjects
Total Screened	N/A	N/A	N/A	N/A	286
Screen Failures	N/A	N/A	N/A	N/A	26
Allocated/Randomized to Study Medication	67	62	65	66	260
Dosed with Study Medication	67 (100.0%)	62 (100.0%)	65 (100.0%)	66 (100.0%)	260 (100.0%)
Did Not Dose with Study Medication	0	0	0	0	0
Analysis Populations [1]					
Full Analysis Set (FAS)	67 (100.0%)	62 (100.0%)	65 (100.0%)	66 (100.0%)	260 (100.0%)
Safety Population	67 (100.0%)	62 (100.0%)	65 (100.0%)	66 (100.0%)	260 (100.0%)
Cornea Verticillate Safety Population	34 (50.7%)	26 (41.9%)	23 (35.4%)	27 (40.9%)	110 (42.3%)
Study Completion					
Completers	35 (52.2%)	30 (48.4%)	31 (47.7%)	35 (53.0%)	131 (50.4%)
Discontinued	32 (47.8%)	32 (51.6%)	34 (52.3%)	31 (47.0%)	129 (49.6%)
Reason for Discontinuation					
Adverse Event	26 (38.8%)	22 (35.5%)	22 (33.8%)	19 (28.8%)	89 (34.2%)
Lack of Efficacy	0	4 (6.5%)	0	1 (1.5%)	5 (1.9%)
Progressive Disease	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Withdrawal by Subject	6 (9.0%)	6 (9.7%)	12 (18.5%)	10 (15.2%)	34 (13.1%)

Abbreviations: N/A = Not Applicable.

Note: Percentages are based on Enrolled/Randomized subjects in each treatment group unless otherwise noted.

[1] For the treatment assignments, FAS includes subjects as Enrolled/Randomized; Safety include subjects as Treated.

Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.1.1

2.7.6.6.2.2 解析対象集団

最大の解析対象集団 (FAS) を主たる有効性解析対象集団とした。安全性評価は、安全性解析対象集団で検討した。

2.7.6.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景）を、表 2.7.6.6-4 に示した。

試験眼の診断名は、原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症が、それぞれグループ 1 で 65.7%（44/67 例）、32.8%（22/67 例）、1.5%（1/67 例）、0%（0/67 例）、0%（0/67 例）、グループ 2 で 41.9%（26/62 例）、0%（0/62 例）、6.5%（4/62 例）、0%（0/62 例）、51.6%（32/62 例）、グループ 3 で 44.6%（29/65 例）、3.1%（2/65 例）、1.5%（1/65 例）、0%（0/65 例）、50.8%（33/65 例）、グループ 4 で 48.5%（32/66 例）、0%（0/66 例）、0%（0/66 例）、0%（0/66 例）、51.5%（34/66 例）であった。試験眼のベースラインの平均日中眼圧（平均値±標準偏差）は、グループ 1 で 17.81 ± 1.587 mmHg、グループ 2 で 23.40 ± 1.816 mmHg、グループ 3 で 23.42 ± 1.848 mmHg、グループ 4 で 23.41 ± 1.882 mmHg であった。

表 2.7.6.6-4. 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

Variable	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Sex					
n	67	62	65	66	260
Male	24 (35.8%)	35 (56.5%)	30 (46.2%)	29 (43.9%)	118 (45.4%)
Female	43 (64.2%)	27(43.5%)	35(53.8%)	37 (56.1%)	142 (54.6%)
Age (years)					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	64.1 (9.81)	65.5 (12.56)	61.3 (12.41)	62.8 (13.29)	63.4 (12.11)
Median	64.0	68.0	63.0	65.0	65.0
Min, Max	32, 83	34, 90	31, 86	28, 87	28, 90
Age Category					
n	67	62	65	66	260
< 65 years	34 (50.7%)	24 (38.7%)	37 (56.9%)	31 (47.0%)	126 (48.5%)
>= 65 years	33 (49.3%)	38 (61.3%)	28 (43.1%)	35 (53.0%)	134 (51.5%)
Study Eye Diagnosis					
n	67	62	65	66	260
Primary Open Angle Glaucoma	44 (65.7%)	26 (41.9%)	29 (44.6%)	32 (48.5%)	131 (50.4%)
Normal Tension Glaucoma	22 (32.8%)	0	2 (3.1%)	0	24 (9.2%)
Exfoliation Glaucoma	1 (1.5%)	4 (6.5%)	1 (1.5%)	0	6 (2.3%)
Pigmentary Glaucoma	0	0	0	0	0
Ocular Hypertension	0	32 (51.6%)	33 (50.8%)	34 (51.5%)	99 (38.1%)
Time Since Current Diagnosis (weeks)					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	243.8 (232.40)	310.7 (283.36)	277.8 (263.84)	368.7 (358.74)	300.0 (290.42)
Median	177.0	226.0	199.0	243.5	214.0
Min, Max	0, 859	0, 1144	-3, 878	0, 1383	-3, 1383
Prior Hypotensive Therapy					
n	67	62	65	66	260
No Prior Hypotensive Medication	12 (17.9%)	23 (37.1%)	27 (41.5%)	25 (37.9%)	87 (33.5%)
Prostaglandin analogues (monotherapy) only	14 (20.9%)	13 (21.0%)	13 (20.0%)	14 (21.2%)	54 (20.8%)

Variable	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Beta-adrenoceptor antagonists (monotherapy) only	26 (38.8%)	18 (29.0%)	13 (20.0%)	14 (21.2%)	71 (27.3%)
Other monotherapy	8 (11.9%)	1 (1.6%)	3 (4.6%)	2 (3.0%)	14 (5.4%)
Prostaglandin analogues + Beta-adrenoceptor antagonists (two drugs)	2 (3.0%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	4 (6.1%)	8 (3.1%)
Other combination therapy	5 (7.5%)	6 (9.7%)	8 (12.3%)	7 (10.6%)	26 (10.0%)
Prior Prostaglandin Therapy					
n	67	62	65	66	260
No Prostaglandin Therapy	51 (76.1%)	44 (71.0%)	50 (76.9%)	46 (69.7%)	191 (73.5%)
Prostaglandin Therapy	16 (23.9%)	18 (29.0%)	15 (23.1%)	20 (30.3%)	69 (26.5%)
Time on Prior Hypotensive Therapy (weeks)					
n	55	39	38	41	173
Mean (SD)	100.1 (132.78)	113.8 (143.77)	85.2 (103.88)	139.8 (172.69)	109.3 (140.50)
Median	50.0	60.0	41.0	53.0	50.0
Min, Max	5, 635	5, 645	5, 478	5, 594	5, 645
IOP (mmHg) at V1: Screening - Study Eye					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	17.09 (2.640)	21.18 (3.025)	20.73 (2.688)	20.94 (2.725)	19.95 (3.234)
Median	16.20	22.00	21.00	21.25	20.00
Min, Max	13.0, 25.5	15.0, 28.0	14.0, 28.0	15.5, 28.0	13.0, 28.0
Mean Diurnal IOP (mmHg) at Baseline: V3: Qualification Visit 3 (Day 1) - Study Eye					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	17.81 (1.587)	23.40 (1.816)	23.42 (1.848)	23.41 (1.882)	21.97 (3.030)
Median	17.83	23.00	23.00	23.00	22.67
Min, Max	15.2, 21.3	19.2, 31.0	18.7, 29.7	18.8, 32.8	15.2, 32.8
Central Corneal Thickness (µm) at V1: Screening - Study Eye					
n	67	61	65	66	259
Mean (SD)	543.15 (32.358)	550.70 (43.344)	556.61 (34.864)	552.42 (36.204)	550.67 (36.890)
Median	544.00	556.50	560.50	553.00	553.00
Min, Max	460.0, 616.5	443.5, 619.5	467.0, 620.0	482.0, 617.5	443.5, 620.0
Cup to Disc Ratio at V1: Screening - Study Eye					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	0.74 (0.106)	0.60 (0.190)	0.59 (0.179)	0.57 (0.204)	0.63 (0.186)
Median	0.70	0.60	0.60	0.60	0.70
Min, Max	0.5, 1.0	0.0, 0.9	0.2, 0.9	0.0, 0.9	0.0, 1.0
Visual Field Mean Deviation (dB) at V1: Screening - Study Eye					
n	46	50	55	53	204
Mean (SD)	-2.975 (3.9454)	-0.942 (2.3483)	-1.818 (3.2321)	-0.625 (2.7458)	-1.554 (3.2072)
Median	-1.955	-0.445	-0.720	-0.550	-0.860
Min, Max	-20.61, 2.58	-9.22, 4.83	-10.31, 2.26	-9.87, 10.41	-20.61, 10.41
Visual Field Mean Defect (dB) at V1: Screening - Study Eye					
n	21	11	10	11	53
Mean (SD)	2.74 (3.129)	0.93 (3.181)	0.63 (2.236)	0.51 (2.837)	1.50 (3.028)
Median	3.10	-0.10	0.45	0.40	0.60
Min, Max	-1.5, 10.3	-2.8, 8.6	-1.8, 6.4	-3.1, 6.1	-3.1, 10.3
VFQ-25: Sub scales of General health at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	52.99 (15.400)	54.44 (16.020)	58.46 (14.841)	56.44 (14.081)	55.58 (15.146)
Median	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
Min, Max	25.0, 100.0	25.0, 100.0	25.0, 100.0	25.0, 100.0	25.0, 100.0
VFQ-25: General vision at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	74.33 (11.963)	77.10 (10.771)	75.69 (9.677)	75.45 (10.404)	75.62 (10.727)
Median	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00
Min, Max	40.0, 100.0	40.0, 100.0	40.0, 80.0	40.0, 100.0	40.0, 100.0
VFQ-25: Ocular pain at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	84.33 (15.743)	87.30 (14.403)	87.50 (14.658)	86.55 (14.596)	86.39 (14.838)
Median	87.50	87.50	87.50	87.50	87.50
Min, Max	25.0, 100.0	37.5, 100.0	50.0, 100.0	50.0, 100.0	25.0, 100.0
VFQ-25: Near activities at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	74.81 (13.483)	72.98 (16.853)	78.34 (15.988)	73.68 (16.778)	74.97 (15.851)

Variable	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Median	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00
Min, Max	33.3, 100.0	33.3, 100.0	41.7, 100.0	16.7, 100.0	16.7, 100.0
VFQ-25: Distance activities at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	81.22 (12.599)	84.54 (10.439)	84.10 (11.764)	83.84 (11.960)	83.40 (11.744)
Median	83.30	83.30	83.30	83.30	83.30
Min, Max	33.3, 100.0	66.7, 100.0	50.0, 100.0	33.3, 100.0	33.3, 100.0
VFQ-25: Social functioning at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	91.04 (9.925)	91.94 (9.891)	93.08 (9.383)	90.72 (11.247)	91.68 (10.124)
Median	87.50	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	75.0, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0	50.0, 100.0	50.0, 100.0
VFQ-25: Mental health at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	82.02 (16.590)	88.74 (11.076)	86.76 (12.426)	88.28 (11.931)	86.40 (13.421)
Median	87.50	93.80	93.80	93.80	93.80
Min, Max	31.3, 100.0	62.5, 100.0	37.5, 100.0	56.3, 100.0	31.3, 100.0
VFQ-25: Role difficulties at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	87.69 (17.744)	87.70 (16.242)	90.96 (13.533)	91.86 (14.124)	89.57 (15.532)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	25.0, 100.0	50.0, 100.0	50.0, 100.0	37.5, 100.0	25.0, 100.0
VFQ-25: Dependency at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	93.66 (10.162)	96.64 (7.765)	96.67 (7.336)	96.47 (7.320)	95.83 (8.302)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	66.7, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0	66.7, 100.0
VFQ-25: Driving at V3: Baseline					
n	41	40	39	42	162
Mean (SD)	81.40 (12.223)	85.00 (12.722)	84.94 (11.886)	84.23 (14.093)	83.87 (12.745)
Median	87.50	87.50	87.50	87.50	87.50
Min, Max	50.0, 100.0	62.5, 100.0	62.5, 100.0	37.5, 100.0	37.5, 100.0
VFQ-25: Color vision at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	93.28 (11.165)	94.76 (11.214)	95.77 (9.447)	94.70 (10.299)	94.62 (10.529)
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Min, Max	75.0, 100.0	50.0, 100.0	75.0, 100.0	75.0, 100.0	50.0, 100.0
VFQ-25: Peripheral vision at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	79.10 (18.256)	82.66 (16.061)	84.23 (17.438)	83.71 (16.108)	82.40 (17.031)
Median	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00
Min, Max	25.0, 100.0	50.0, 100.0	50.0, 100.0	50.0, 100.0	25.0, 100.0
VFQ-25: Overall composite score (Combo 11) at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	84.04 (9.178)	86.42 (7.973)	87.18 (8.035)	86.43 (8.126)	86.00 (8.390)
Median	85.40	88.80	88.70	88.25	88.15
Min, Max	60.0, 100.0	68.2, 98.5	65.1, 98.0	61.3, 98.0	60.0, 100.0
VFQ-25: Overall composite score (Combo 7) at V3: Baseline					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	83.54 (9.783)	85.66 (8.279)	86.52 (8.482)	85.76 (8.482)	85.35 (8.810)
Median	85.50	87.90	89.10	87.05	87.30
Min, Max	55.1, 100.0	66.5, 99.1	63.0, 97.1	55.3, 100.0	55.1, 100.0
Spatial Frequency 3 cycles/degree at V3: Baseline - Study Eye					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	1.658 (0.2407)	1.634 (0.2733)	1.663 (0.2497)	1.666 (0.2385)	1.656 (0.2494)
Median	1.630	1.630	1.630	1.630	1.630
Min, Max	1.00, 2.08	0.70, 2.08	1.17, 2.08	1.00, 2.08	0.70, 2.08
Spatial Frequency 6 cycles/degree at V3: Baseline - Study Eye					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	1.817 (0.2633)	1.753 (0.3222)	1.750 (0.2715)	1.667 (0.3195)	1.747 (0.2981)
Median	1.840	1.840	1.700	1.700	1.840
Min, Max	1.21, 2.29	0.61, 2.29	0.91, 2.29	0.91, 2.29	0.61, 2.29
Spatial Frequency 12 cycles/degree at V3: Baseline - Study Eye					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	1.388 (0.3529)	1.356 (0.3524)	1.392 (0.3414)	1.320 (0.3664)	1.364 (0.3526)

Variable	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Median	1.400	1.400	1.400	1.400	1.400
Min, Max	0.61, 1.99	0.31, 1.99	0.61, 1.99	0.31, 1.99	0.31, 1.99
Spatial Frequency 18 cycles/degree at V3: Baseline - Study Eye					
n	67	62	65	66	260
Mean (SD)	0.909 (0.3942)	0.865 (0.3979)	0.907 (0.3836)	0.876 (0.3602)	0.890 (0.3823)
Median	0.960	0.960	0.960	0.960	0.960
Min, Max	0.17, 1.55	0.01, 1.55	0.01, 1.55	0.17, 1.55	0.01, 1.55

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

2.7.6.6.2.4 有効性

FAS における各 Visit 時の平均日中眼圧（9:00、11:00 及び 16:00 の 3 時点の眼圧の平均）及び各測定時点における眼圧の推移を表 2.7.6.6-5 に示した。

表 2.7.6.6-5. 各 Visit 時の平均日中眼圧及び各測定時点における平均眼圧の推移 (FAS, Study Eye)

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Observed	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Observed	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Observed	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Observed
V1: Screening				
n	67	62	65	66
Mean (SD)	17.09 (2.640)	21.18 (3.025)	20.73 (2.688)	20.94 (2.725)
SE	0.323	0.384	0.333	0.335
Median	16.20	22.00	21.00	21.25
Min, Max	13.0, 25.5	15.0, 28.0	14.0, 28.0	15.5, 28.0
V2: Qualification Visit 1, 09:00 Hours				
n	67	62	65	66
Mean (SD)	17.98 (1.880)	23.64 (2.278)	23.15 (1.936)	23.08 (1.990)
SE	0.230	0.289	0.240	0.245
Median	18.00	23.00	23.00	22.50
Min, Max	15.0, 24.0	17.0, 32.0	19.0, 30.0	19.0, 29.5
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 09:00 Hours				
n	67	62	65	66
Mean (SD)	18.04 (1.781)	23.69 (1.852)	23.65 (2.058)	23.68 (1.779)
SE	0.218	0.235	0.255	0.219
Median	18.00	23.00	23.00	23.00
Min, Max	15.0, 21.5	22.0, 30.0	22.0, 33.5	22.0, 31.5
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 11:00 Hours				
n	67	62	65	66
Mean (SD)	17.94 (1.823)	23.46 (2.156)	23.45 (1.885)	23.35 (2.081)
SE	0.223	0.274	0.234	0.256
Median	18.00	23.00	23.00	23.00
Min, Max	15.0, 23.0	18.0, 33.0	17.0, 29.0	18.5, 33.5

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Observed	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Observed	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Observed	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Observed
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), 16:00 Hours				
n	67	62	65	66
Mean (SD)	17.43 (1.692)	23.06 (2.176)	23.15 (2.323)	23.20 (2.226)
SE	0.207	0.276	0.288	0.274
Median	17.00	22.50	22.50	23.00
Min, Max	15.0, 22.0	17.5, 32.0	17.0, 32.0	16.0, 33.5
V3: Qualification Visit 2 (Day 1), Diurnal Mean				
n	67	62	65	66
Mean (SD)	17.81 (1.586)	23.40 (1.816)	23.42 (1.848)	23.41 (1.882)
SE	0.194	0.231	0.229	0.232
Median	17.83	23.00	23.00	23.00
Min, Max	15.2, 21.3	19.2, 31.0	18.7, 29.7	18.8, 32.8
V4: Week 2, 09:00 Hours				
n	65	60	63	65
Mean (SD)	14.49 (1.873)	19.25 (2.938)	16.63 (3.091)	16.92 (2.683)
SE	0.232	0.379	0.389	0.333
Median	14.00	19.10	16.00	16.50
Min, Max	10.5, 19.0	12.0, 25.0	10.0, 25.0	11.5, 24.0
V4: Week 2, 11:00 Hours				
n	65	60	62	64
Mean (SD)	13.90 (1.854)	18.48 (2.929)	16.04 (2.949)	16.29 (2.605)
SE	0.230	0.378	0.375	0.326
Median	14.00	19.00	15.75	16.25
Min, Max	9.5, 18.5	12.0, 25.0	10.0, 26.0	11.5, 23.5
V4: Week 2, 16:00 Hours				
n	65	60	62	64
Mean (SD)	13.46 (1.853)	17.86 (3.110)	15.80 (3.091)	15.92 (2.367)
SE	0.230	0.401	0.393	0.296
Median	13.00	17.25	16.00	16.00
Min, Max	9.0, 18.0	11.0, 25.0	9.5, 25.0	10.0, 23.0
V4: Week 2, Diurnal Mean				
n	65	60	63	65
Mean (SD)	13.95 (1.706)	18.53 (2.838)	16.17 (2.905)	16.44 (2.410)
SE	0.212	0.366	0.366	0.299
Median	13.67	18.59	16.00	16.17
Min, Max	10.3, 18.2	12.0, 24.8	10.0, 25.3	11.0, 23.0
V5: Week 4, 09:00 Hours				
n	66	60	61	63
Mean (SD)	14.50 (2.081)	18.60 (3.354)	15.86 (3.119)	16.86 (2.586)
SE	0.256	0.433	0.399	0.326
Median	14.50	18.00	15.00	16.50
Min, Max	10.0, 22.5	9.5, 26.0	9.0, 25.0	12.0, 23.0
V5: Week 4, 11:00 Hours				
n	66	59	60	62
Mean (SD)	13.82 (1.663)	18.14 (3.402)	15.43 (2.940)	16.25 (2.437)
SE	0.205	0.443	0.380	0.310
Median	14.00	18.00	15.25	16.00
Min, Max	10.0, 17.0	10.0, 27.0	8.5, 23.0	10.0, 24.0
V5: Week 4, 16:00 Hours				
n	66	59	60	62
Mean (SD)	13.42 (1.950)	17.69 (3.399)	15.23 (3.046)	15.90 (2.183)
SE	0.240	0.442	0.393	0.277
Median	13.50	17.50	15.00	16.00
Min, Max	9.0, 17.0	10.0, 26.0	9.0, 24.0	12.0, 23.0
V5: Week 4, Diurnal Mean				

Confidential

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Observed	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Observed	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Observed	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Observed
n	66	60	61	63
Mean (SD)	13.91 (1.623)	18.20 (3.200)	15.58 (2.981)	16.38 (2.285)
SE	0.200	0.413	0.382	0.288
Median	14.00	18.00	15.17	16.17
Min, Max	10.2, 17.1	9.8, 25.7	9.0, 23.5	12.0, 23.3
V6: Week 8, 09:00 Hours				
n	65	58	60	61
Mean (SD)	14.53 (2.419)	18.61 (3.474)	15.93 (2.689)	16.21 (2.656)
SE	0.300	0.456	0.347	0.340
Median	14.00	19.00	15.75	16.00
Min, Max	11.0, 26.5	10.0, 28.0	10.0, 23.0	10.0, 23.0
V6: Week 8, 11:00 Hours				
n	63	55	57	59
Mean (SD)	14.32 (2.773)	18.03 (3.302)	15.70 (2.555)	15.70 (2.742)
SE	0.349	0.445	0.338	0.357
Median	14.00	18.00	15.00	16.00
Min, Max	10.0, 30.5	12.0, 28.0	10.0, 22.5	11.0, 24.0
V6: Week 8, 16:00 Hours				
n	62	55	57	59
Mean (SD)	13.94 (2.562)	17.85 (3.037)	15.59 (3.011)	15.76 (2.379)
SE	0.325	0.409	0.399	0.310
Median	14.00	18.00	15.00	16.00
Min, Max	8.5, 24.5	12.0, 25.0	10.0, 28.5	11.0, 24.0
V6: Week 8, Diurnal Mean				
n	65	58	60	61
Mean (SD)	14.31 (2.415)	18.24 (3.109)	15.72 (2.597)	15.86 (2.433)
SE	0.300	0.408	0.335	0.312
Median	14.00	18.17	15.33	16.00
Min, Max	10.5, 27.2	12.3, 26.3	10.0, 24.3	11.0, 23.7
V7: Week 12, 09:00 Hours				
n	59	51	53	57
Mean (SD)	14.80 (3.073)	19.02 (3.703)	15.67 (2.714)	16.37 (2.757)
SE	0.400	0.518	0.373	0.365
Median	14.00	18.00	15.00	16.00
Min, Max	11.0, 29.0	12.5, 27.0	9.5, 21.0	11.5, 23.0
V7: Week 12, 11:00 Hours				
n	57	47	50	53
Mean (SD)	14.24 (3.291)	18.15 (3.349)	15.58 (2.818)	16.15 (2.449)
SE	0.436	0.489	0.399	0.336
Median	14.00	18.00	15.25	16.00
Min, Max	9.0, 31.5	13.0, 27.5	9.0, 21.0	12.0, 21.5
V7: Week 12, 16:00 Hours				
n	57	47	50	52
Mean (SD)	13.95 (3.122)	17.62 (3.576)	15.55 (2.648)	15.91 (2.162)
SE	0.414	0.522	0.375	0.300
Median	14.00	17.00	15.00	16.00
Min, Max	8.0, 28.0	12.0, 27.0	9.5, 21.0	12.0, 21.0
V7: Week 12, Diurnal Mean				
n	59	52	53	58
Mean (SD)	14.39 (3.036)	18.30 (3.446)	15.66 (2.602)	16.33 (2.389)
SE	0.395	0.478	0.357	0.314
Median	14.00	17.67	15.67	16.00
Min, Max	9.7, 29.5	12.0, 27.2	9.3, 21.0	11.8, 23.0
V8: Week 26, 09:00 Hours				
n	47	38	46	44
Mean (SD)	14.18 (2.290)	19.00 (4.220)	16.11 (2.848)	16.48 (3.023)

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Observed	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Observed	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Observed	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Observed
SE	0.334	0.685	0.420	0.456
Median	14.00	18.50	15.50	16.00
Min, Max	10.0, 22.0	12.0, 30.5	10.0, 23.0	10.0, 24.0
V8: Week 26, 11:00 Hours				
n	45	37	41	42
Mean (SD)	13.71 (1.893)	18.26 (4.022)	15.35 (2.493)	16.04 (3.465)
SE	0.282	0.661	0.389	0.535
Median	14.00	18.00	15.00	15.00
Min, Max	10.0, 18.0	10.0, 28.0	10.0, 22.0	10.0, 27.0
V8: Week 26, 16:00 Hours				
n	44	37	41	42
Mean (SD)	13.22 (1.975)	18.00 (3.905)	14.95 (2.690)	15.49 (2.823)
SE	0.298	0.642	0.420	0.436
Median	13.00	19.00	14.50	15.00
Min, Max	10.0, 18.0	10.0, 28.0	10.0, 23.0	10.0, 25.5
V8: Week 26, Diurnal Mean				
n	47	38	46	44
Mean (SD)	13.78 (1.915)	18.64 (4.221)	15.71 (2.645)	16.14 (2.973)
SE	0.279	0.685	0.390	0.448
Median	13.83	18.67	15.00	15.92
Min, Max	10.3, 19.2	10.7, 30.5	10.0, 23.0	10.0, 25.5
V9: Week 40, 09:00 Hours				
n	38	33	35	36
Mean (SD)	14.51 (1.978)	18.06 (3.624)	15.67 (3.185)	15.82 (2.731)
SE	0.321	0.631	0.538	0.455
Median	15.00	18.00	15.00	15.50
Min, Max	10.5, 20.0	11.0, 28.0	10.0, 23.0	10.0, 21.0
V9: Week 40, 11:00 Hours				
n	38	33	32	36
Mean (SD)	14.14 (1.948)	17.92 (3.638)	15.11 (3.139)	15.88 (2.551)
SE	0.316	0.633	0.555	0.425
Median	14.00	18.00	14.00	16.00
Min, Max	10.0, 19.5	10.0, 25.5	10.0, 24.0	10.0, 20.5
V9: Week 40, 16:00 Hours				
n	38	33	32	36
Mean (SD)	13.93 (2.507)	17.65 (3.467)	15.08 (3.106)	15.65 (2.634)
SE	0.407	0.604	0.549	0.439
Median	14.00	17.00	15.00	16.00
Min, Max	10.0, 20.0	12.5, 25.0	10.0, 24.5	9.5, 22.5
V9: Week 40, Diurnal Mean				
n	38	33	35	36
Mean (SD)	14.20 (1.972)	17.88 (3.440)	15.47 (3.092)	15.78 (2.483)
SE	0.320	0.599	0.523	0.414
Median	14.00	18.00	15.00	15.67
Min, Max	10.3, 19.3	11.7, 25.8	10.0, 23.8	9.8, 21.2
V10: Week 52, 09:00 Hours				
n	35	30	31	35
Mean (SD)	14.57 (2.355)	17.97 (3.282)	15.31 (2.906)	15.86 (2.972)
SE	0.398	0.599	0.522	0.502
Median	14.00	18.00	15.00	16.00
Min, Max	10.5, 20.5	12.5, 26.0	10.0, 21.0	11.0, 23.0
V10: Week 52, 11:00 Hours				
n	35	30	31	35
Mean (SD)	14.13 (1.968)	17.53 (3.076)	15.05 (3.176)	15.86 (2.838)
SE	0.333	0.562	0.570	0.480
Median	14.00	17.50	14.50	16.00

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Observed	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Observed	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Observed	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Observed
Min, Max	11.5, 18.0	13.0, 25.0	10.0, 21.0	11.5, 22.0
V10: Week 52, 16:00 Hours				
n	35	30	31	35
Mean (SD)	13.86 (2.540)	17.13 (3.399)	14.63 (3.217)	15.39 (2.488)
SE	0.429	0.620	0.578	0.421
Median	14.00	16.50	14.00	15.50
Min, Max	10.0, 23.0	12.5, 27.5	8.5, 21.0	10.0, 20.0
V10: Week 52, Diurnal Mean				
n	35	30	31	35
Mean (SD)	14.19 (2.130)	17.55 (3.056)	14.99 (2.992)	15.70 (2.682)
SE	0.360	0.558	0.537	0.453
Median	13.67	17.09	14.33	15.33
Min, Max	11.5, 20.0	12.7, 25.7	10.0, 21.0	11.0, 21.3

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

(1) 主要評価項目

1) 治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧

表 2.7.6.6-5 に示した通り、主要評価項目の治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧は、ベースライン（Visit 3）において、グループ 1 で 17.81 mmHg、グループ 2 で 23.40 mmHg、グループ 3 で 23.42 mmHg、グループ 4 で 23.41 mmHg であり、その後治療期 52 週までの間、グループ 1 で 13.78 mmHg～14.39mmHg、グループ 2 で 17.55 mmHg～18.64 mmHg、グループ 3 で 14.99 mmHg～16.17 mmHg、グループ 4 で 15.70 mmHg～16.44 mmHg で推移した。このことから、いずれのグループにおいても、投与後すべての Visit において、平均日中眼圧 はベースラインに比べて低い値を示しており、STN1013900 点眼液は 52 週間にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。

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

(2) 副次評価項目

1) 治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量・変化率

表 2.7.6.6-6 に示した通り、副次評価項目の治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量・変化率は、それぞれ、グループ 1 で-3.96 mmHg～-3.43 mmHg・-22.14%～-19.07%、グループ 2 で-5.76 mmHg～-4.92 mmHg・-24.90%～-21.05%、グループ 3 で-8.29 mmHg～-7.26 mmHg・-35.65%～-31.04%、グループ 4 で-7.75 mmHg～-7.00 mmHg・-33.09%

～-29.72%で推移しており、すべての Visit で平均日中眼圧変化量の 95%信頼区間の上限は、0 を下回った。このことから、STN1013900 点眼液は 52 週間にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。

また、STN1013900 点眼液は、ベースライン日中眼圧の異なるグループ 1 及びグループ 2 のいずれも眼圧の下降を示した。

ラタノプロストと併用したグループ 3 及びチモロールと併用したグループ 4 では、組入れ基準（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 35 mmHg 未満）が同一で STN1013900 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、投与後 2 週 (Week 2) から投与後 52 週 (Week 52) のすべての測定時点において相加的な眼圧下降作用が認められた。なお、グループ 2 との差異は、治療期 2 週においてグループ 3 で-2.34mmHg、グループ 4 で-2.08mmHg、治療期 52 週において、グループ 3 で-2.53 mmHg、グループ 4 で-1.99 mmHg であった。

表 2.7.6.6-6. 治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧及び各測定時点における眼圧の同時刻測定のベースラインからの変化量・変化率 (FAS, Study Eye)

	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)		0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)		0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)		0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	
Visit, Time Point Statistic	Change from BL	% Change from BL	Change from BL	% Change from BL	Change from BL	% Change from BL	Change from BL	% Change from BL
V4: Week 2, 09:00 Hours								
n	65	65	60	60	63	63	65	65
Mean (SD)	-3.60 (2.184)	-19.41 (11.460)	-4.46 (2.576)	-18.78 (11.018)	-7.01 (3.071)	-29.55 (12.097)	-6.75 (2.863)	-28.34 (11.409)
SE	0.271	1.421	0.333	1.422	0.387	1.524	0.355	1.415
Median	-4.00	-20.51	-5.00	-18.52	-7.00	-31.11	-7.00	-29.63
Min, Max	-10.0, 3.5	-47.6, 23.3	-10.0, 2.0	-45.5, 8.7	-15.0, -1.0	-54.5, -4.2	-14.0, 0.0	-50.0, 0.0
95% CI	-4.14, -3.06	-22.25, -16.57	-5.12, -3.79	-21.62, -15.93	-7.78, -6.23	-32.60, -26.50	-7.46, -6.04	-31.17, -25.51
V4: Week 2, 11:00 Hours								
n	65	65	60	60	62	62	64	64
Mean (SD)	-4.06 (2.049)	-22.27 (10.304)	-5.02 (2.574)	-21.31 (10.466)	-7.39 (2.665)	-31.51 (10.966)	-7.14 (2.610)	-30.34 (10.523)
SE	0.254	1.278	0.332	1.351	0.338	1.393	0.326	1.315
Median	-4.00	-22.50	-4.75	-19.57	-7.50	-33.33	-7.00	-30.14
Min, Max	-9.0, 1.5	-40.0, 8.8	-11.5, 0.0	-45.5, 0.0	-12.5, -2.0	-53.5, -9.1	-13.5, 0.0	-48.9, 0.0
95% CI	-4.57, -3.55	-24.82, -19.71	-5.68, -4.35	-24.02, -18.61	-8.06, -6.71	-34.30, -28.73	-7.79, -6.49	-32.97, -27.71
V4: Week 2, 16:00 Hours								
n	65	65	60	60	62	62	64	64
Mean (SD)	-4.02 (1.721)	-22.81 (9.154)	-5.29 (2.586)	-22.93 (10.808)	-7.39 (2.598)	-31.90 (10.995)	-7.34 (2.677)	-31.25 (10.158)
SE	0.213	1.135	0.334	1.395	0.330	1.396	0.335	1.270
Median	-4.00	-23.08	-5.00	-22.73	-7.25	-31.53	-7.00	-31.13
Min, Max	-8.0, 0.5	-43.8, 3.1	-13.0, 0.0	-50.0, 0.0	-12.0, -2.0	-53.7, -8.7	-14.5, -1.0	-58.3, -4.2
95% CI	-4.44, -3.59	-25.08, -20.54	-5.96, -4.62	-25.73, -20.14	-8.05, -6.73	-34.69, -29.11	-8.00, -6.67	-33.79, -28.72
V4: Week 2, Diurnal Mean								
n	65	65	60	60	63	63	65	65
Mean (SD)	-3.89 (1.743)	-21.59 (8.989)	-4.92 (2.361)	-21.05 (10.057)	-7.26 (2.491)	-31.04 (10.436)	-7.00 (2.524)	-29.72 (10.020)
SE	0.216	1.115	0.305	1.298	0.314	1.315	0.313	1.243

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Change from BL	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) % Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) % Change from BL
Median	-3.83	-22.31	-4.84	-20.60	-7.17	-30.69	-7.00	-29.92
Min, Max	-8.0, 0.5	-40.7, 3.0	-10.8, 0.7	-44.0, 2.7	-12.3, -2.0	-52.4, -8.2	-13.3, 0.0	-50.7, 0.0
95% CI	-4.32, -3.46	-23.82, -19.36	-5.53, -4.31	-23.65, -18.45	-7.88, -6.63	-33.67, -28.41	-7.63, -6.38	-32.20, -27.23
V5: Week 4, 09:00 Hours								
n	66	66	60	60	61	61	63	63
Mean (SD)	-3.54 (2.349)	-19.17 (12.474)	-5.11 (2.977)	-21.58 (12.713)	-7.75 (3.264)	-32.68 (12.348)	-6.84 (2.451)	-28.81 (9.914)
SE	0.289	1.535	0.384	1.641	0.418	1.581	0.309	1.249
Median	-3.50	-19.46	-5.00	-21.74	-7.50	-31.91	-7.00	-30.16
Min, Max	-7.5, 6.0	-37.5, 36.4	-12.5, 2.0	-56.8, 8.7	-18.5, 0.0	-59.1, 0.0	-12.5, -1.0	-48.1, -4.5
95% CI	-4.12, -2.97	-22.23, -16.10	-5.88, -4.34	-24.86, -18.30	-8.58, -6.91	-35.84, -29.52	-7.46, -6.22	-31.30, -26.31
V5: Week 4, 11:00 Hours								
n	66	66	59	59	60	60	62	62
Mean (SD)	-4.11 (1.888)	-22.52 (9.560)	-5.30 (2.704)	-22.76 (11.723)	-7.98 (2.836)	-34.01 (11.763)	-7.23 (2.622)	-30.58 (10.240)
SE	0.232	1.177	0.352	1.526	0.366	1.519	0.333	1.301
Median	-4.25	-24.66	-5.00	-20.00	-7.50	-33.71	-7.00	-30.43
Min, Max	-8.0, 0.5	-37.5, 3.1	-11.0, 1.5	-50.0, 6.7	-14.5, -1.0	-63.0, -4.5	-14.0, 1.0	-54.5, 4.3
95% CI	-4.57, -3.64	-24.87, -20.17	-6.00, -4.59	-25.82, -19.71	-8.72, -7.25	-37.05, -30.97	-7.89, -6.56	-33.18, -27.98
V5: Week 4, 16:00 Hours								
n	66	66	59	59	60	60	62	62
Mean (SD)	-4.02 (1.840)	-22.85 (10.160)	-5.37 (2.422)	-23.62 (11.237)	-7.97 (2.729)	-34.30 (11.320)	-7.37 (2.466)	-31.39 (9.442)
SE	0.226	1.251	0.315	1.463	0.352	1.461	0.313	1.199
Median	-4.00	-24.40	-5.50	-22.92	-8.00	-34.98	-7.75	-32.30
Min, Max	-9.0, 0.0	-45.0, 0.0	-10.5, 3.5	-51.2, 15.6	-14.0, -2.0	-53.8, -8.7	-14.0, 0.0	-48.3, 0.0
95% CI	-4.47, -3.56	-25.35, -20.35	-6.00, -4.74	-26.55, -20.69	-8.67, -7.26	-37.23, -31.38	-8.00, -6.74	-33.79, -28.99
V5: Week 4, Diurnal Mean								
n	66	66	60	60	61	61	63	63
Mean (SD)	-3.89 (1.710)	-21.58 (8.995)	-5.25 (2.450)	-22.60 (10.990)	-7.83 (2.721)	-33.46 (11.298)	-7.09 (2.310)	-30.09 (9.113)
SE	0.210	1.107	0.316	1.419	0.348	1.447	0.291	1.148
Median	-3.84	-21.91	-5.09	-21.24	-7.66	-33.32	-7.00	-30.66
Min, Max	-7.5, 0.5	-37.2, 3.1	-10.7, 2.3	-48.7, 10.3	-14.0, -1.0	-57.1, -4.5	-13.3, -1.0	-49.4, -4.1
95% CI	-4.31, -3.47	-23.80, -19.37	-5.88, -4.62	-25.44, -19.76	-8.52, -7.13	-36.35, -30.56	-7.67, -6.51	-32.38, -27.79
V6: Week 8, 09:00 Hours								
n	65	65	58	58	60	60	61	61
Mean (SD)	-3.53 (2.599)	-19.09 (13.750)	-5.02 (3.157)	-21.26 (13.039)	-7.67 (2.838)	-32.33 (10.710)	-7.52 (2.489)	-31.68 (10.107)
SE	0.322	1.705	0.414	1.712	0.366	1.383	0.319	1.294
Median	-4.00	-21.62	-5.00	-20.42	-7.50	-31.82	-7.00	-31.82
Min, Max	-7.5, 7.5	-40.5, 39.5	-17.0, 2.0	-63.0, 9.1	-17.0, -1.0	-54.8, -4.5	-14.0, -2.0	-58.3, -8.0
95% CI	-4.17, -2.89	-22.49, -15.68	-5.85, -4.19	-24.69, -17.83	-8.40, -6.93	-35.10, -29.57	-8.16, -6.89	-34.26, -29.09
V6: Week 8, 11:00 Hours								
n	63	63	55	55	57	57	59	59
Mean (SD)	-3.70 (2.913)	-20.16 (15.149)	-5.36 (2.634)	-23.03 (11.154)	-7.77 (2.244)	-33.10 (9.279)	-7.89 (2.649)	-33.40 (10.610)
SE	0.367	1.909	0.355	1.504	0.297	1.229	0.345	1.381
Median	-4.00	-21.05	-5.00	-22.22	-8.00	-34.09	-8.00	-34.55
Min, Max	-8.0, 12.0	-40.0, 64.9	-12.0, -0.5	-48.0, -2.0	-13.0, -1.0	-54.2, -4.5	-14.0, 1.0	-54.2, 4.3
95% CI	-4.43, -2.96	-23.98, -16.35	-6.08, -4.65	-26.04, -20.01	-8.37, -7.18	-35.57, -30.64	-8.58, -7.20	-36.16, -30.63

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Change from BL	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) % Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) % Change from BL
V6: Week 8, 16:00 Hours								
n	62	62	55	55	57	57	59	59
Mean (SD)	-3.53	-20.14	-5.15	-22.54	-7.62	-32.97	-7.67	-32.72
	(2.312)	(13.039)	(2.363)	(10.228)	(2.266)	(9.535)	(2.143)	(8.423)
SE	0.294	1.656	0.319	1.379	0.300	1.263	0.279	1.097
Median	-3.50	-20.00	-5.00	-21.28	-8.00	-34.62	-8.00	-33.33
Min, Max	-7.0, 5.0	-45.2, 25.6	-10.0, 0.0	-45.5, 0.0	-13.0, -3.0	-48.7, -10.9	-12.0, -1.0	-46.3, -4.0
95% CI	-4.12, -2.95	-23.45, -16.83	-5.79, -4.52	-25.31, -19.78	-8.22, -7.02	-35.50, -30.44	-8.23, -7.11	-34.91, -30.52
V6: Week 8, Diurnal Mean								
n	65	65	58	58	60	60	61	61
Mean (SD)	-3.51	-19.51	-5.14	-22.19	-7.68	-32.89	-7.65	-32.53
	(2.392)	(12.801)	(2.335)	(10.213)	(2.169)	(8.948)	(2.228)	(8.957)
SE	0.297	1.588	0.307	1.341	0.280	1.155	0.285	1.147
Median	-3.66	-20.53	-4.75	-20.71	-7.67	-33.08	-8.16	-33.56
Min, Max	-7.2, 8.2	-35.5, 43.0	-11.2, 0.2	-46.2, 0.7	-12.7, -1.7	-52.4, -7.6	-12.3, -0.7	-51.4, -2.7
95% CI	-4.11, -2.92	-22.68, -16.33	-5.76, -4.53	-24.88, -19.51	-8.24, -7.12	-35.20, -30.58	-8.22, -7.08	-34.82, -30.23
V7: Week 12, 09:00 Hours								
n	59	59	51	51	53	53	57	57
Mean (SD)	-3.19	-17.38	-4.66	-19.91	-7.74	-32.91	-7.40	-31.04
	(3.064)	(16.652)	(2.972)	(12.915)	(2.925)	(11.351)	(2.783)	(11.159)
SE	0.399	2.168	0.416	1.808	0.402	1.559	0.369	1.478
Median	-4.00	-22.22	-5.00	-20.00	-8.00	-33.33	-7.50	-32.00
Min, Max	-8.5, 10.0	-40.5, 52.6	-10.0, 2.0	-43.2, 8.7	-18.5, -1.0	-56.8, -4.5	-14.0, 1.0	-50.0, 4.5
95% CI	-3.98, -2.39	-21.72, -13.04	-5.49, -3.82	-23.54, -16.27	-8.54, -6.93	-36.04, -29.78	-8.14, -6.67	-34.00, -28.08
V7: Week 12, 11:00 Hours								
n	57	57	47	47	50	50	53	53
Mean (SD)	-3.68	-20.19	-5.23	-22.48	-7.73	-33.06	-7.35	-31.29
	(3.420)	(18.015)	(2.734)	(11.443)	(2.798)	(11.669)	(2.237)	(9.430)
SE	0.453	2.386	0.399	1.669	0.396	1.650	0.307	1.295
Median	-4.00	-22.58	-5.00	-22.73	-7.75	-33.71	-7.50	-32.61
Min, Max	-11.0, 13.0	-47.8, 70.3	-10.0, 0.5	-41.7, 2.0	-14.5, -1.0	-58.1, -4.5	-12.5, -1.0	-45.5, -4.5
95% CI	-4.59, -2.78	-24.97, -15.41	-6.04, -4.43	-25.84, -19.12	-8.53, -6.93	-36.38, -29.74	-7.97, -6.73	-33.89, -28.69
V7: Week 12, 16:00 Hours								
n	57	57	47	47	50	50	52	52
Mean (SD)	-3.44	-19.49	-5.44	-23.79	-7.38	-32.18	-7.43	-31.92
	(3.171)	(17.760)	(2.771)	(12.089)	(2.398)	(10.409)	(1.680)	(7.220)
SE	0.420	2.352	0.404	1.763	0.339	1.472	0.233	1.001
Median	-4.00	-20.59	-5.00	-22.73	-7.75	-33.33	-7.75	-31.22
Min, Max	-9.0, 8.5	-48.5, 43.6	-11.0, 0.5	-45.5, 1.9	-11.0, -1.0	-51.3, -4.5	-11.0, -4.0	-45.5, -16.0
95% CI	-4.28, -2.60	-24.20, -14.78	-6.25, -4.62	-27.34, -20.24	-8.06, -6.70	-35.14, -29.23	-7.90, -6.96	-33.93, -29.91
V7: Week 12, Diurnal Mean								
n	59	59	52	52	53	53	58	58
Mean (SD)	-3.43	-19.07	-5.05	-21.90	-7.54	-32.51	-7.26	-30.74
	(2.959)	(16.067)	(2.631)	(11.609)	(2.447)	(10.391)	(2.254)	(9.174)
SE	0.385	2.092	0.365	1.610	0.336	1.427	0.296	1.205
Median	-4.00	-21.48	-5.00	-22.03	-7.50	-31.82	-7.33	-31.87
Min, Max	-8.5, 10.5	-41.8, 55.3	-10.0, 0.5	-45.5, 1.9	-12.7, -1.0	-55.6, -4.5	-13.3, 0.7	-45.0, 3.0
95% CI	-4.20, -2.66	-23.26, -14.89	-5.78, -4.32	-25.14, -18.67	-8.22, -6.87	-35.37, -29.64	-7.85, -6.67	-33.15, -28.33
V8: Week 26, 09:00 Hours								
n	47	47	38	38	46	46	44	44

Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Change from BL	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) % Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) % Change from BL
Mean (SD)	-3.72	-20.55	-4.83	-20.37	-7.39	-31.43	-7.27	-30.78
	(2.184)	(11.567)	(3.749)	(15.787)	(2.631)	(11.018)	(2.530)	(10.994)
SE	0.319	1.687	0.608	2.561	0.388	1.625	0.381	1.657
Median	-4.00	-21.05	-5.25	-21.25	-8.00	-33.30	-7.50	-30.60
Min, Max	-11.0, 2.0	-52.4, 13.3	-11.5, 6.0	-45.5, 24.5	-12.0, 0.0	-54.5, 0.0	-12.0, -2.0	-54.5, -8.7
95% CI	-4.36,	-23.95,	-6.06,	-25.56,	-8.17,	-34.71,	-8.04,	-34.12,
	-3.08	-17.16	-3.60	-15.18	-6.61	-28.16	-6.50	-27.44
V8: Week 26, 11:00 Hours								
n	45	45	37	37	41	41	42	42
Mean (SD)	-4.19	-22.95	-5.36	-22.89	-7.95	-34.06	-7.39	-31.66
	(2.138)	(10.764)	(3.347)	(14.467)	(2.492)	(10.463)	(3.184)	(13.688)
SE	0.319	1.605	0.550	2.378	0.389	1.634	0.491	2.112
Median	-4.00	-23.53	-5.00	-21.74	-8.00	-34.78	-8.00	-34.78
Min, Max	-9.5, 0.0	-47.5, 0.0	-11.0, 3.0	-44.4, 12.0	-12.5, 0.0	-53.5, 0.0	-12.0, 2.5	-54.5, 10.2
95% CI	-4.83,	-26.18,	-6.48,	-27.72,	-8.74,	-37.36,	-8.39,	-35.93,
	-3.55	-19.71	-4.25	-18.07	-7.16	-30.76	-6.40	-27.40
V8: Week 26, 16:00 Hours								
n	44	44	37	37	41	41	42	42
Mean (SD)	-4.13	-23.46	-5.34	-23.03	-7.94	-34.63	-7.71	-33.34
	(2.080)	(11.151)	(3.385)	(14.617)	(2.698)	(11.305)	(2.523)	(10.906)
SE	0.314	1.681	0.557	2.403	0.421	1.765	0.389	1.683
Median	-4.25	-26.57	-5.50	-22.73	-8.50	-37.50	-8.00	-34.94
Min, Max	-9.5, 1.0	-47.5, 6.7	-11.0, 4.5	-45.5, 19.1	-13.5, 0.0	-54.5, 0.0	-12.0, 2.0	-51.2, 8.5
95% CI	-4.76,	-26.85,	-6.47,	-27.90,	-8.79,	-38.20,	-8.50,	-36.74,
	-3.49	-20.07	-4.21	-18.15	-7.09	-31.07	-6.93	-29.94
V8: Week 26, Diurnal Mean								
n	47	47	38	38	46	46	44	44
Mean (SD)	-3.96	-22.14	-4.94	-21.16	-7.54	-32.47	-7.35	-31.46
	(1.864)	(9.748)	(3.678)	(15.951)	(2.368)	(10.111)	(2.541)	(11.108)
SE	0.272	1.422	0.597	2.588	0.349	1.491	0.383	1.675
Median	-4.00	-20.20	-5.34	-21.38	-7.84	-34.67	-8.00	-33.33
Min, Max	-10.0, 0.7	-49.2, 4.2	-10.2, 7.3	-44.3, 31.6	-11.2, 0.0	-52.4, 0.0	-11.5, 0.7	-53.5, 2.7
95% CI	-4.51,	-25.00,	-6.15,	-26.41,	-8.25,	-35.47,	-8.13,	-34.84,
	-3.42	-19.28	-3.73	-15.92	-6.84	-29.46	-6.58	-28.09
V9: Week 40, 09:00 Hours								
n	38	38	33	33	35	35	36	36
Mean (SD)	-3.38	-18.47	-5.77	-24.45	-7.87	-33.24	-7.90	-33.26
	(2.120)	(10.835)	(2.787)	(11.998)	(3.454)	(13.698)	(2.701)	(11.033)
SE	0.344	1.758	0.485	2.089	0.584	2.315	0.450	1.839
Median	-3.00	-18.18	-5.50	-22.73	-8.00	-34.78	-8.00	-34.78
Min, Max	-10.0, 1.0	-47.6, 6.7	-11.0, 1.5	-50.0, 5.7	-16.5, 1.0	-54.5, 4.5	-13.5, -2.5	-54.5, -10.6
95% CI	-4.08,	-22.03,	-6.76,	-28.70,	-9.06,	-37.94,	-8.82,	-37.00,
	-2.68	-14.91	-4.78	-20.19	-6.68	-28.53	-6.99	-29.53
V9: Week 40, 11:00 Hours								
n	38	38	33	33	32	32	36	36
Mean (SD)	-3.89	-21.08	-5.67	-24.24	-8.28	-35.37	-7.64	-32.52
	(2.258)	(10.913)	(2.811)	(12.068)	(3.100)	(13.169)	(2.338)	(9.843)
SE	0.366	1.770	0.489	2.101	0.548	2.328	0.390	1.640
Median	-3.75	-21.40	-5.00	-22.73	-8.50	-37.80	-7.50	-32.97
Min, Max	-10.0, 0.0	-50.0, 0.0	-12.0, 0.0	-48.0, 0.0	-12.0, 1.0	-53.5, 4.5	-12.5, -3.0	-54.5, -13.0
95% CI	-4.64,	-24.66,	-6.66,	-28.51,	-9.40,	-40.12,	-8.43,	-35.85,
	-3.15	-17.49	-4.67	-19.96	-7.16	-30.62	-6.85	-29.19
V9: Week 40, 16:00 Hours								
n	38	38	33	33	32	32	36	36
Mean (SD)	-3.51	-19.73	-5.68	-24.27	-7.75	-34.05	-7.49	-32.34
	(2.637)	(14.497)	(3.132)	(13.440)	(2.803)	(12.138)	(2.584)	(10.946)
SE	0.428	2.352	0.545	2.340	0.495	2.146	0.431	1.824
Median	-3.25	-19.46	-6.00	-22.73	-8.00	-35.30	-8.00	-34.06

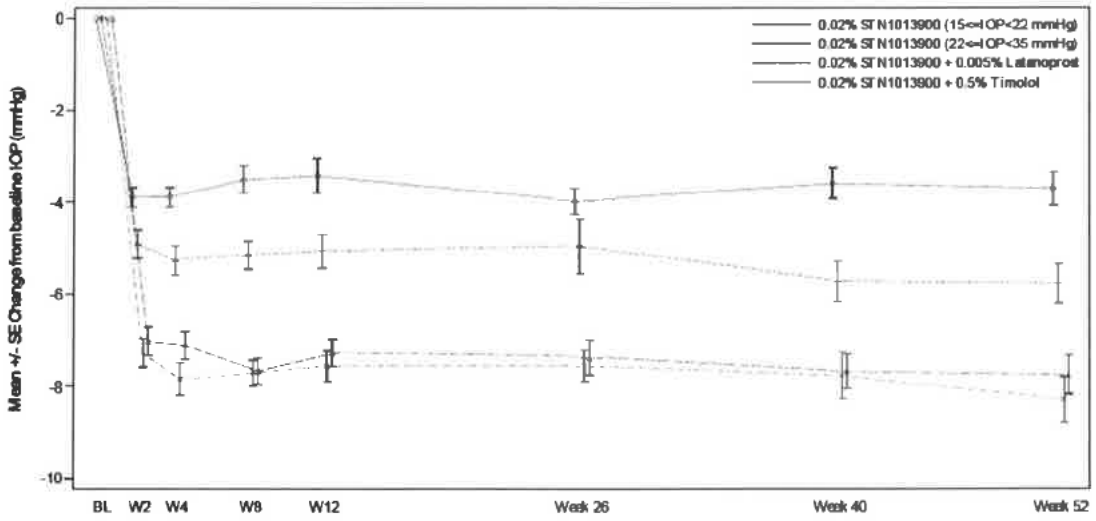
Visit, Time Point Statistic	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) Change from BL	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67) % Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) Change from BL	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65) % Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) Change from BL	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66) % Change from BL
Min, Max	-10.0, 3.5	-50.0, 21.2	-10.5, 3.0	-45.7, 14.6	-13.0, 0.0	-54.2, 0.0	-13.0, -1.0	-53.7, -4.3
95% CI	-4.38, -2.65	-24.49, -14.96	-6.79, -4.57	-29.03, -19.50	-8.76, -6.74	-38.43, -29.68	-8.36, -6.61	-36.04, -28.63
V9: Week 40, Diurnal Mean								
n	38	38	33	33	35	35	36	36
Mean (SD)	-3.60 (2.061)	-19.89 (10.435)	-5.71 (2.557)	-24.47 (11.100)	-7.77 (3.024)	-33.41 (12.843)	-7.68 (2.268)	-32.77 (9.673)
SE	0.334	1.693	0.445	1.932	0.511	2.171	0.378	1.612
Median	-3.50	-20.71	-5.33	-23.40	-8.00	-35.83	-8.17	-33.10
Min, Max	-10.0, -0.3	-49.2, -1.7	-10.5, -0.8	-44.2, -3.1	-12.5, 0.3	-53.9, 1.5	-11.8, -2.8	-54.3, -12.0
95% CI	-4.27, -2.92	-23.32, -16.46	-6.61, -4.80	-28.40, -20.53	-8.80, -6.73	-37.82, -29.00	-8.44, -6.91	-36.04, -29.50
V10: Week 52, 09:00 Hours								
n	35	35	30	30	31	31	35	35
Mean (SD)	-3.41 (2.445)	-18.58 (12.463)	-5.75 (2.632)	-24.37 (11.084)	-8.31 (2.977)	-35.08 (11.799)	-7.87 (2.863)	-33.15 (11.912)
SE	0.413	2.107	0.481	2.024	0.535	2.119	0.484	2.013
Median	-3.00	-16.67	-6.00	-26.04	-8.00	-34.78	-8.50	-36.36
Min, Max	-9.5, 1.0	-45.2, 5.6	-10.5, -0.5	-45.7, -1.9	-15.5, -1.0	-54.5, -4.5	-13.0, 0.0	-54.2, 0.0
95% CI	-4.25, -2.57	-22.86, -14.30	-6.73, -4.77	-28.51, -20.23	-9.40, -7.21	-39.41, -30.76	-8.85, -6.89	-37.24, -29.06
V10: Week 52, 11:00 Hours								
n	35	35	30	30	31	31	35	35
Mean (SD)	-4.00 (2.044)	-21.69 (10.086)	-5.73 (2.532)	-24.74 (10.715)	-8.32 (2.982)	-35.66 (12.772)	-7.64 (2.929)	-32.43 (11.913)
SE	0.345	1.705	0.462	1.956	0.536	2.294	0.495	2.014
Median	-3.50	-20.00	-5.50	-25.46	-8.00	-36.36	-8.50	-36.36
Min, Max	-8.0, 0.0	-40.0, 0.0	-11.0, 0.0	-45.8, 0.0	-13.0, -1.0	-54.2, -4.5	-13.5, -1.0	-50.0, -4.3
95% CI	-4.70, -3.30	-25.16, -18.23	-6.68, -4.79	-28.74, -20.74	-9.42, -7.23	-40.34, -30.97	-8.65, -6.64	-36.53, -28.34
V10: Week 52, 16:00 Hours								
n	35	35	30	30	31	31	35	35
Mean (SD)	-3.69 (2.581)	-20.67 (13.808)	-5.78 (2.923)	-25.36 (12.711)	-8.24 (2.892)	-36.18 (12.838)	-7.74 (2.187)	-33.56 (9.613)
SE	0.436	2.334	0.534	2.321	0.519	2.306	0.370	1.625
Median	-4.00	-23.53	-5.00	-22.47	-9.00	-40.74	-8.00	-35.00
Min, Max	-8.5, 4.0	-42.5, 21.1	-10.5, 4.0	-45.7, 17.0	-12.0, -1.0	-58.5, -4.5	-12.0, -3.0	-51.2, -13.0
95% CI	-4.57, -2.80	-25.42, -15.93	-6.87, -4.69	-30.10, -20.61	-9.30, -7.18	-40.89, -31.47	-8.49, -6.99	-36.86, -30.26
V10: Week 52, Diurnal Mean								
n	35	35	30	30	31	31	35	35
Mean (SD)	-3.70 (2.153)	-20.40 (11.080)	-5.76 (2.361)	-24.90 (10.257)	-8.29 (2.795)	-35.65 (12.020)	-7.75 (2.517)	-33.09 (10.733)
SE	0.364	1.873	0.431	1.873	0.502	2.159	0.425	1.814
Median	-3.67	-20.77	-6.25	-25.91	-8.17	-36.78	-8.50	-36.17
Min, Max	-8.7, 1.7	-42.6, 9.1	-10.3, -0.5	-44.9, -1.9	-12.2, -1.0	-53.3, -4.5	-12.3, -1.7	-51.4, -7.3
95% CI	-4.44, -2.96	-24.20, -16.59	-6.64, -4.87	-28.73, -21.07	-9.32, -7.27	-40.06, -31.25	-8.62, -6.89	-36.77, -29.40

Abbreviations: BL = Baseline; CI = Confidence Interval; IOP = Intraocular Pressure; SE = Standard Error.

Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. Baseline refers to the Visit 3 (Day 1) data at the corresponding time point.

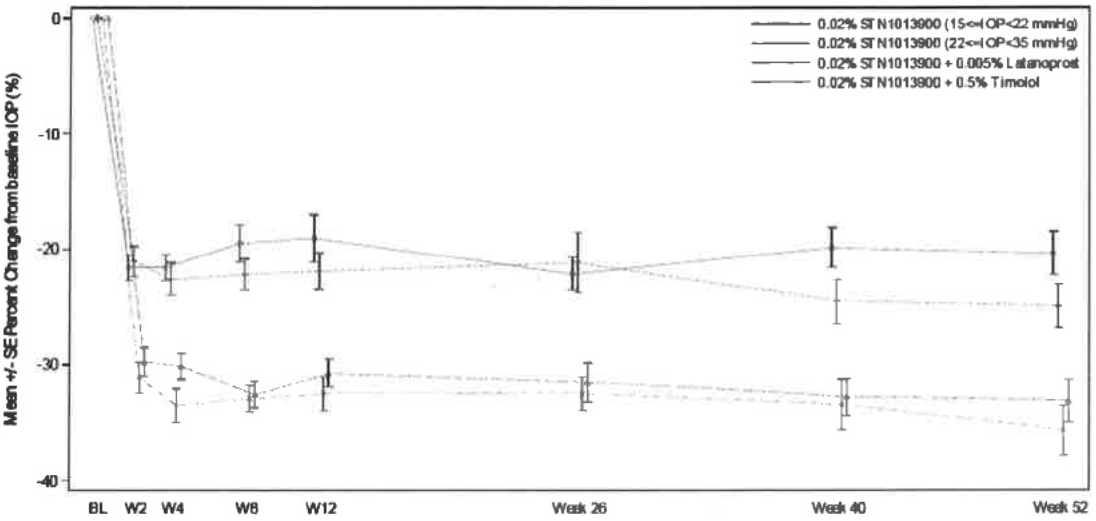
Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Source: Table 14.2.1.2

Confidential



Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.2.6.3

図 2.7.6.6-1. 治験使用薬投与後のベースラインからの各 Visit 時の平均日中眼圧変化量の推移



Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.2.6.4

図 2.7.6.6-2. 治験使用薬投与後のベースラインからの各 Visit 時の平均日中眼圧変化率の推移

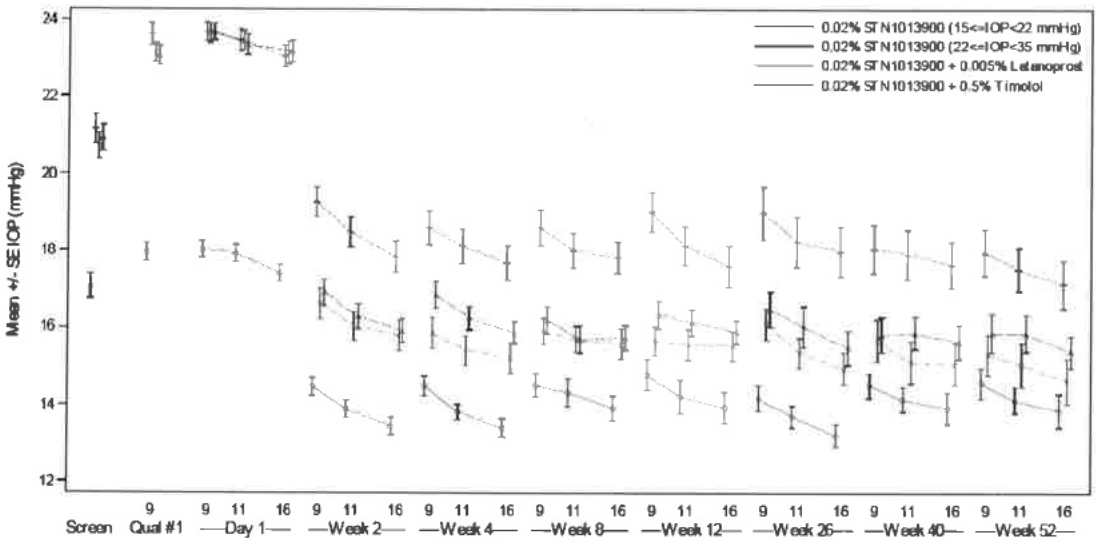
2)　治験使用薬投与後の各測定時点における眼圧

表 2.7.6.6-5 に示した通り、副次評価 項目の治験使用薬投与後の各測定時点における眼圧は、ベースライン（Visit 3）において、9 時、11 時、16 時の順に、それぞれ、グループ 1 が 18.04 mmHg、17.94 mmHg、17.43 mmHg、グループ 2 が 23.69 mmHg、23.46 mmHg、23.06 mmHg、グループ 3 が 23.65 mmHg、23.45 mmHg、23.15 mmHg、グループ 4 が 23.68 mmHg、23.35 mmHg、23.20 mmHg であった。

その後治療期 52 週までの間、9 時、11 時、16 時の順に、それぞれ、グループ 1 で 14.18mmHg～14.80mmHg・13.71 mmHg～14.32mmHg・13.22 mmHg～13.95 mmHg、グループ 2 で 17.97mmHg～19.25mmHg・17.53 mmHg～18.48 mmHg・17.13mmHg～18.00 mmHg、グループ 3 で 15.31mmHg～16.63mmHg・15.05 mmHg～16.04 mmHg・14.63 mmHg～15.80 mmHg、グループ 4 で 15.82mmHg～16.92mmHg・15.70 mmHg～16.29 mmHg・15.39 mmHg～15.92 mmHg で推移しており、日中すべての測定時点で眼圧下降が維持された。

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

このことから、STN1013900 点眼液は 52 週間にわたり安定的に眼圧を下降させ、ラタノプロスト及びチモロール併用下においても 52 週間にわたり相加的な眼圧下降作用を示した。



Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Figure 14.2.6.1

図 2.7.6.6-3. 治験使用薬投与後の各 Visit 時の各測定時点における平均眼圧の推移

Confidential

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

表 2.7.6.6-6 に示した通り、副次評価項目の治験使用薬投与後の各 Visit 時の平均日中眼圧のベースラインからの変化量・変化率の平均値は、9 時、11 時、16 時の順に、それぞれ、グループ 1 で-3.19 mmHg～-3.72mmHg・-17.38%～-20.55 %、-3.68 mmHg～-4.19 mmHg・-20.16%～-22.95%、-3.44 mmHg～-4.13 mmHg・-19.49%～-23.46%、グループ 2 で-4.46 mmHg～-5.77 mmHg・-18.78%～-24.45%、-5.02 mmHg～-5.73 mmHg・-21.31%～-24.74%、-5.15 mmHg～-5.78 mmHg・-22.54%～-25.36%、グループ 3 で-7.01 mmHg～-8.31 mmHg・-29.55%～-35.08%、-7.39 mmHg～-8.32 mmHg・-31.51%～-35.66%、-7.38 mmHg～-8.24 mmHg・-31.90%～-36.18%、グループ 4 で-6.75 mmHg～-7.90 mmHg・-28.34%～-33.26%、-7.14 mmHg～-7.89 mmHg・-30.34%～-33.40%、-7.34 mmHg～-7.74 mmHg・-31.25%～-33.56%で推移しており、日中すべての測定時点で平均日中眼圧変化量の 95%信頼区間の上限は、0 を下回った。このことから、日中すべての測定時点で眼圧下降作用が認められた。更にほとんどの測定時点（74/84）において、20%以上の眼圧下降作用が認められた 。

4) 平均日中眼圧について、事前に定めた眼圧値、変化量及び変化率を達成した被験者の割合

治験使用薬投与後の平均日中眼圧について、事前に定めた眼圧値、変化量及び変化率を達成した被験者の割合を表 2.7.6.6-7 に示した。

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

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

また、ラタノプロストと併用したグループ 3 及びチモロールと併用したグループ 4 では、組入れ基準（ベースライン日中眼圧：22 mmHg 以上 35 mmHg 未満）が同一で STN1013900 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、ベースラインからの平均日中眼圧下降率が 20%以上、30%以上の症例割合が多かった。

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

表 2.7.6.6-7. 各 Visit 時におけるカテゴリー別の被験者の割合の要約（FAS, Study Eye）

Visit Category	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)
V4: Week 2 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	65	60	63	65
<= 18	64 (98.5%)	26 (43.3%)	50 (79.4%)	52 (80.0%)
<= 17	63 (96.9%)	21 (35.0%)	44 (69.8%)	43 (66.2%)
<= 16	57 (87.7%)	11 (18.3%)	32 (50.8%)	31 (47.7%)
<= 15	47 (72.3%)	7 (11.7%)	25 (39.7%)	18 (27.7%)
<= 14	40 (61.5%)	3 (5.0%)	15 (23.8%)	11 (16.9%)

Visit Category	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	65	60	63	65
>= 0	63 (96.9%)	59 (98.3%)	63 (100.0%)	65 (100.0%)
>= 2	57 (87.7%)	54 (90.0%)	63 (100.0%)	62 (95.4%)
>= 4	32 (49.2%)	41 (68.3%)	58 (92.1%)	59 (90.8%)
>= 6	8 (12.3%)	19 (31.7%)	45 (71.4%)	47 (72.3%)
>= 8	1 (1.5%)	7 (11.7%)	26 (41.3%)	22 (33.8%)
>= 10	0	1 (1.7%)	11 (17.5%)	6 (9.2%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	65	60	63	65
>= 5	61 (93.8%)	57 (95.0%)	63 (100.0%)	63 (96.9%)
>= 10	58 (89.2%)	53 (88.3%)	61 (96.8%)	62 (95.4%)
>= 15	52 (80.0%)	45 (75.0%)	59 (93.7%)	60 (92.3%)
>= 20	41 (63.1%)	31 (51.7%)	56 (88.9%)	57 (87.7%)
>= 25	26 (40.0%)	19 (31.7%)	43 (68.3%)	47 (72.3%)
>= 30	11 (16.9%)	11 (18.3%)	33 (52.4%)	32 (49.2%)
>= 35	2 (3.1%)	6 (10.0%)	21 (33.3%)	17 (26.2%)
>= 40	1 (1.5%)	2 (3.3%)	15 (23.8%)	8 (12.3%)
V5: Week 4 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	66	60	61	63
<= 18	66 (100.0%)	31 (51.7%)	51 (83.6%)	48 (76.2%)
<= 17	65 (98.5%)	21 (35.0%)	44 (72.1%)	44 (69.8%)
<= 16	60 (90.9%)	13 (21.7%)	39 (63.9%)	30 (47.6%)
<= 15	50 (75.8%)	10 (16.7%)	29 (47.5%)	19 (30.2%)
<= 14	35 (53.0%)	8 (13.3%)	21 (34.4%)	11 (17.5%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	66	60	61	63
>= 0	65 (98.5%)	59 (98.3%)	61 (100.0%)	63 (100.0%)
>= 2	58 (87.9%)	56 (93.3%)	59 (96.7%)	62 (98.4%)
>= 4	31 (47.0%)	46 (76.7%)	55 (90.2%)	57 (90.5%)
>= 6	7 (10.6%)	20 (33.3%)	49 (80.3%)	45 (71.4%)
>= 8	0	8 (13.3%)	27 (44.3%)	21 (33.3%)
>= 10	0	3 (5.0%)	17 (27.9%)	5 (7.9%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	66	60	61	63
>= 5	62 (93.9%)	58 (96.7%)	60 (98.4%)	62 (98.4%)
>= 10	58 (87.9%)	55 (91.7%)	59 (96.7%)	61 (96.8%)
>= 15	53 (80.3%)	48 (80.0%)	58 (95.1%)	58 (92.1%)
>= 20	39 (59.1%)	33 (55.0%)	54 (88.5%)	55 (87.3%)
>= 25	23 (34.8%)	22 (36.7%)	47 (77.0%)	48 (76.2%)
>= 30	14 (21.2%)	15 (25.0%)	39 (63.9%)	35 (55.6%)
>= 35	3 (4.5%)	8 (13.3%)	25 (41.0%)	18 (28.6%)
>= 40	0	5 (8.3%)	21 (34.4%)	8 (12.7%)
V6: Week 8 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	65	58	60	61
<= 18	64 (98.5%)	29 (50.0%)	51 (85.0%)	52 (85.2%)
<= 17	60 (92.3%)	20 (34.5%)	46 (76.7%)	46 (75.4%)
<= 16	57 (87.7%)	15 (25.9%)	38 (63.3%)	33 (54.1%)
<= 15	46 (70.8%)	11 (19.0%)	27 (45.0%)	24 (39.3%)
<= 14	33 (50.8%)	6 (10.3%)	17 (28.3%)	17 (27.9%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	65	58	60	61
>= 0	62 (95.4%)	57 (98.3%)	60 (100.0%)	61 (100.0%)
>= 2	55 (84.6%)	55 (94.8%)	59 (98.3%)	60 (98.4%)
>= 4	31 (47.7%)	38 (65.5%)	58 (96.7%)	59 (96.7%)
>= 6	6 (9.2%)	18 (31.0%)	47 (78.3%)	47 (77.0%)
>= 8	0	9 (15.5%)	29 (48.3%)	32 (52.5%)
>= 10	0	1 (1.7%)	8 (13.3%)	8 (13.1%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	65	58	60	61
>= 5	60 (92.3%)	56 (96.6%)	60 (100.0%)	60 (98.4%)
>= 10	55 (84.6%)	51 (87.9%)	59 (98.3%)	60 (98.4%)
>= 15	47 (72.3%)	45 (77.6%)	59 (98.3%)	60 (98.4%)
>= 20	35 (53.8%)	32 (55.2%)	54 (90.0%)	57 (93.4%)
>= 25	27 (41.5%)	21 (36.2%)	48 (80.0%)	49 (80.3%)
>= 30	11 (16.9%)	12 (20.7%)	40 (66.7%)	38 (62.3%)

Visit Category	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)
>= 35	2 (3.1%)	7 (12.1%)	26 (43.3%)	26 (42.6%)
>= 40	0	3 (5.2%)	14 (23.3%)	12 (19.7%)
V7: Week 12 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	59	52	53	58
<= 18	52 (88.1%)	28 (53.8%)	44 (83.0%)	48 (82.8%)
<= 17	51 (86.4%)	20 (38.5%)	38 (71.7%)	40 (69.0%)
<= 16	49 (83.1%)	15 (28.8%)	30 (56.6%)	30 (51.7%)
<= 15	44 (74.6%)	8 (15.4%)	24 (45.3%)	18 (31.0%)
<= 14	33 (55.9%)	7 (13.5%)	16 (30.2%)	11 (19.0%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	59	52	53	58
>= 0	55 (93.2%)	50 (96.2%)	53 (100.0%)	57 (98.3%)
>= 2	47 (79.7%)	45 (86.5%)	52 (98.1%)	56 (96.6%)
>= 4	30 (50.8%)	36 (69.2%)	50 (94.3%)	54 (93.1%)
>= 6	9 (15.3%)	16 (30.8%)	39 (73.6%)	46 (79.3%)
>= 8	1 (1.7%)	8 (15.4%)	22 (41.5%)	23 (39.7%)
>= 10	0	1 (1.9%)	9 (17.0%)	3 (5.2%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	59	52	53	58
>= 5	51 (86.4%)	48 (92.3%)	52 (98.1%)	57 (98.3%)
>= 10	47 (79.7%)	43 (82.7%)	52 (98.1%)	56 (96.6%)
>= 15	43 (72.9%)	39 (75.0%)	50 (94.3%)	54 (93.1%)
>= 20	32 (54.2%)	30 (57.7%)	48 (90.6%)	53 (91.4%)
>= 25	25 (42.4%)	18 (34.6%)	40 (75.5%)	45 (77.6%)
>= 30	13 (22.0%)	14 (26.9%)	30 (56.6%)	35 (60.3%)
>= 35	5 (8.5%)	8 (15.4%)	20 (37.7%)	19 (32.8%)
>= 40	1 (1.7%)	5 (9.6%)	13 (24.5%)	9 (15.5%)
V8: Week 26 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	47	38	46	44
<= 18	46 (97.9%)	16 (42.1%)	39 (84.8%)	32 (72.7%)
<= 17	46 (97.9%)	13 (34.2%)	33 (71.7%)	28 (63.6%)
<= 16	42 (89.4%)	11 (28.9%)	29 (63.0%)	25 (56.8%)
<= 15	38 (80.9%)	10 (26.3%)	25 (54.3%)	18 (40.9%)
<= 14	27 (57.4%)	5 (13.2%)	13 (28.3%)	14 (31.8%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	47	38	46	44
>= 0	46 (97.9%)	36 (94.7%)	46 (100.0%)	43 (97.7%)
>= 2	43 (91.5%)	30 (78.9%)	45 (97.8%)	43 (97.7%)
>= 4	24 (51.1%)	25 (65.8%)	43 (93.5%)	39 (88.6%)
>= 6	6 (12.8%)	16 (42.1%)	35 (76.1%)	30 (68.2%)
>= 8	1 (2.1%)	9 (23.7%)	23 (50.0%)	23 (52.3%)
>= 10	1 (2.1%)	1 (2.6%)	9 (19.6%)	3 (6.8%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	47	38	46	44
>= 5	44 (93.6%)	33 (86.8%)	45 (97.8%)	43 (97.7%)
>= 10	43 (91.5%)	30 (78.9%)	44 (95.7%)	43 (97.7%)
>= 15	38 (80.9%)	28 (73.7%)	44 (95.7%)	42 (95.5%)
>= 20	24 (51.1%)	22 (57.9%)	42 (91.3%)	37 (84.1%)
>= 25	19 (40.4%)	14 (36.8%)	36 (78.3%)	31 (70.5%)
>= 30	11 (23.4%)	11 (28.9%)	29 (63.0%)	27 (61.4%)
>= 35	3 (6.4%)	9 (23.7%)	22 (47.8%)	20 (45.5%)
>= 40	1 (2.1%)	7 (18.4%)	11 (23.9%)	12 (27.3%)
V9: Week 40 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	38	33	35	36
<= 18	36 (94.7%)	18 (54.5%)	28 (80.0%)	31 (86.1%)
<= 17	36 (94.7%)	14 (42.4%)	26 (74.3%)	26 (72.2%)
<= 16	35 (92.1%)	10 (30.3%)	21 (60.0%)	22 (61.1%)
<= 15	25 (65.8%)	9 (27.3%)	19 (54.3%)	15 (41.7%)
<= 14	19 (50.0%)	5 (15.2%)	13 (37.1%)	11 (30.6%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	38	33	35	36
>= 0	38 (100.0%)	33 (100.0%)	34 (97.1%)	36 (100.0%)
>= 2	32 (84.2%)	31 (93.9%)	33 (94.3%)	36 (100.0%)
>= 4	15 (39.5%)	24 (72.7%)	32 (91.4%)	33 (91.7%)
>= 6	4 (10.5%)	16 (48.5%)	26 (74.3%)	27 (75.0%)
>= 8	1 (2.6%)	6 (18.2%)	20 (57.1%)	19 (52.8%)

Visit Category	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)
>= 10	1 (2.6%)	3 (9.1%)	8 (22.9%)	6 (16.7%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	38	33	35	36
>= 5	34 (89.5%)	31 (93.9%)	33 (94.3%)	36 (100.0%)
>= 10	33 (86.8%)	31 (93.9%)	33 (94.3%)	36 (100.0%)
>= 15	25 (65.8%)	26 (78.8%)	33 (94.3%)	33 (91.7%)
>= 20	20 (52.6%)	18 (54.5%)	30 (85.7%)	33 (91.7%)
>= 25	11 (28.9%)	14 (42.4%)	27 (77.1%)	27 (75.0%)
>= 30	6 (15.8%)	10 (30.3%)	24 (68.6%)	23 (63.9%)
>= 35	2 (5.3%)	6 (18.2%)	18 (51.4%)	16 (44.4%)
>= 40	1 (2.6%)	4 (12.1%)	13 (37.1%)	9 (25.0%)
V10: Week 52 - Diurnal Mean IOP (mmHg)	35	30	31	35
<= 18	33 (94.3%)	19 (63.3%)	26 (83.9%)	28 (80.0%)
<= 17	31 (88.6%)	15 (50.0%)	24 (77.4%)	27 (77.1%)
<= 16	29 (82.9%)	10 (33.3%)	20 (64.5%)	22 (62.9%)
<= 15	27 (77.1%)	7 (23.3%)	18 (58.1%)	17 (48.6%)
<= 14	19 (54.3%)	4 (13.3%)	14 (45.2%)	10 (28.6%)
IOP Reduction from Baseline (mmHg) [1]	35	30	31	35
>= 0	34 (97.1%)	30 (100.0%)	31 (100.0%)	35 (100.0%)
>= 2	28 (80.0%)	29 (96.7%)	30 (96.8%)	34 (97.1%)
>= 4	15 (42.9%)	22 (73.3%)	28 (90.3%)	31 (88.6%)
>= 6	5 (14.3%)	16 (53.3%)	25 (80.6%)	28 (80.0%)
>= 8	2 (5.7%)	6 (20.0%)	16 (51.6%)	22 (62.9%)
>= 10	0	2 (6.7%)	12 (38.7%)	6 (17.1%)
IOP Percent Reduction from Baseline (%) [2]	35	30	31	35
>= 5	32 (91.4%)	29 (96.7%)	30 (96.8%)	35 (100.0%)
>= 10	30 (85.7%)	29 (96.7%)	30 (96.8%)	33 (94.3%)
>= 15	25 (71.4%)	24 (80.0%)	29 (93.5%)	32 (91.4%)
>= 20	20 (57.1%)	19 (63.3%)	27 (87.1%)	30 (85.7%)
>= 25	13 (37.1%)	15 (50.0%)	26 (83.9%)	28 (80.0%)
>= 30	7 (20.0%)	8 (26.7%)	23 (74.2%)	23 (65.7%)
>= 35	2 (5.7%)	5 (16.7%)	17 (54.8%)	20 (57.1%)
>= 40	2 (5.7%)	3 (10.0%)	13 (41.9%)	8 (22.9%)

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

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

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

Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.2.4

(3) 部分集団解析

治療効果について部分集団の均質性を評価するため、FAS を対象に、年齢区分（< 65 歳、≥ 65 歳）、性別（男性、女性）、緑内障前治療薬［未治療、プロスタグランジン関連薬、βアドレナリン受容体拮抗薬、その他単剤、プロスタグランジン関連薬+βアドレナリン受容体拮抗薬（2 剤）、その他 併用］及び試験眼の診断名（正常眼圧緑内障、落屑緑内障、色素緑内障、原発開放隅角緑内障、高眼圧症）の部分集団に分けて、平均日中眼圧及びベースラインからの平均日中眼圧変化量 について検討した。

いずれの部分集団解析でも、平均日中眼圧及びベースラインからの平均日中眼圧変化量に大きな差異は認めなかった。