(4) 有効性の結論

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、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。

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）後、治療期 52 週までの間において 、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～14.32 mmHg・13.22 mmHg～13.95 mmHg、グループ 2 で 17.97mmHg～19.25mmHg・17.53 mmHg～18.48 mmHg・17.13 mmHg～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。

同じく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、9 時、11 時、16 時の順に、それぞれ、グループ 1 で-3.19 mmHg～-3.72 mmHg・-17.38%～-20.55 %、-3.68 mmHg～-4.19 mmHg・-20.16% ～-22.95%、-3.44 mmHg～-4.13 mmHg・-19.49%～-23.46%、グループ 2 で-4.46 mmHg～-5.77 mmHg・-18.78%～-24.45%、-5.02 mmHg～-5.73 mmHg・-21.31%～-24.74%、-5.15 mmHg～-5.78 mmHg・-22.54%～-25.36%、グループ 3 で-7.01 mmHg～-8.31 mmHg・-29.55%～-35.08%、-7.39 mmHg～-8.32 mmHg・-31.51%～-35.66%、-7.38 mmHg～-8.24 mmHg・-31.90 %～-36.18%、グループ 4 で-6.75 mmHg～-7.90 mmHg・-28.34%～-33.26%、-7.14 mmHg～-7.89 mmHg・-30.34%～-33.40%、-7.34 mmHg～-7.74 mmHg・-31.25%～-33.56%で推移し、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。

加えて、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%であり、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。

全グループの年齢区分（65 歳未満、65 歳以上）、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）の各部分集団での眼圧変化量の検討では、いずれの部分集団でも、投与後 2 週(Week2)から投与後 52 週(Week 52)において、眼圧の下降を示した。

以上より、0.02 % STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼）は、正常眼圧緑内障や落屑緑内障を含む開放隅角緑内障及び高眼圧症患者において、52 週間にわたり安定した眼圧下降を示した。また、ベースライン日中眼圧の異なるグループ 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）のいずれも投与後 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眼圧の下降作用が認められた。加えて、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。

2.7.6.6.2.5 安全性

(1) 有害事象の簡潔な要約

有害事象は、全体の 95.4%（248/260 例）に認められ、このうち、治験使用薬との因果関係が「関連あり」「関連があるかもしれない」と判断された有害事象（以下、副作用）は全体で 84.6%（220/260 例）であった（表 2.7.6.6-8）。

各グループにおける有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ、グループ 1 で 100%（67/67 例）・91%（61/67 例）、グループ 2 で 93.5%（58/62 例）・83.9%（52/62 例）、グループ 3 で 96.9%（63/65 例）・83.1%（54/65 例）、グループ 4 で 90.9%（60/66 例）・80.3%（53/66 例）であり、STN1013900 点眼液単剤を使用したグループ 1 及びグループ 2 とラタノプロストと併用したグループ 3 及びチモロールと併用したグループ 4 の有害事象及び副作用の発現割合に、大きな差異は認めなかった。

有害事象の程度は、全体の 76.9%（200/260 例）が軽度、17.3%（45/260 例）が中等度、1.2%（3/260 例）が高度であった（表 2.7.6.6-8）。

最も高頻度に認められた有害事象は「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」で、62.7%（163/260 例）に認められた。次いで高頻度に認められた有害事象は「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」「結膜出血 (Conjunctival haemorrhage)」で、それぞれ 42.3%（110/260 例）、28.8%（75/260 例）、20.0%（52/260 例）に認められた。

最も高頻度に認められた副作用は「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」で、61.5%（160/260 例）に認められた。次いで高頻度に認められた副作用は「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」「眼刺激 (Eye irritation)」で、それぞれ 42.3%（110/260 例）、25.0%（65/260 例）、9.6%（25/260 例）に認められた。「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」の 1 例（情報提供拒否による追跡不能例）及び「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の 1 例（転居による追跡不能例）を除き、副作用は、治験継続中又は治験中止/終了後に、全て回復又は軽快した。

全身性（眼以外）の有害事象は、全体の 38.8%（101/260 例）に認められた。このうち、副作用は全体の 0.8%（2/260 例）に認められ、「悪心 (Nausea)」0.4%（1/260 例）「円形脱毛症 (Alopecia areata)」0.4%（1/260 例）のみであった。

重篤な有害事象は、全体の 3.1%（8/260 例）に認められたが、すべて治験使用薬との因果関係は否定された。治験の中止に至った有害事象は、全体の 34.2%（89/260 例）に認められた（表 2.7.6.6-8）。中止に至った有害事象で頻度が高かったものは、「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」が 16.2%（42/260 例）、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」が 8.1%（21/260 例）、「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」が 4.2%（11/260 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 2.7.6.6-8 に、有害事象の SOC・PT 別集計を表 2.7.6.6-9 に、副作用の SOC・PT 別集計を表 2.7.6.6-10 に示した。さらに、眼の有害事象の SOC・PT 別集計を Table 14.3.1.2.2（添付資料 5.3.5.2-1）に、眼以外の有害事象の SOC・PT 別集計を Table 14.3.1.2.3（添付資料 5.3.5.2-1）に、SOC・PT 別の重症度分類を表 2.7.6.6-11（添付資料 5.3.5.2-1）に、有害事象の初発発現の時期別集計を表 2.7.6.6-12（添付資料 5.3.5.2-1）に表示した。

表 2.7.6.6-8. 投与群別の TEAE の要約（安全性解析対象集団）

	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Number of TEAEs	298	203	192	206	899
Number of Subjects with Any TEAE	67 (100.0%)	58 (93.5%)	63 (96.9%)	60 (90.9%)	248 (95.4%)
Number of Ocular TEAEs	237	170	156	164	727
Number of Subjects with Any Ocular TEAE	65 (97.0%)	58 (93.5%)	59 (90.8%)	57 (86.4%)	239 (91.9%)
Number of Non-Ocular TEAEs	61	33	36	42	172
Number of Subjects with Any Non-Ocular TEAE	32 (47.8%)	17 (27.4%)	27 (41.5%)	25 (37.9%)	101 (38.8%)
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity					
Mild	54 (80.6%)	42 (67.7%)	50 (76.9%)	54 (81.8%)	200 (76.9%)
Moderate	12 (17.9%)	15 (24.2%)	12 (18.5%)	6 (9.1%)	45 (17.3%)
Severe	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	3 (1.2%)
Number of Subjects with Any TEAE by Maximum Relationship to Study Drug					
Not Related	6 (9.0%)	4 (6.5%)	9 (13.8%)	6 (9.1%)	25 (9.6%)
Unlikely Related	0	2 (3.2%)	0	1 (1.5%)	3 (1.2%)
Possibly Related	12 (17.9%)	9 (14.5%)	3 (4.6%)	10 (15.2%)	34 (13.1%)
Related	49 (73.1%)	43 (69.4%)	51 (78.5%)	43 (65.2%)	186 (71.5%)
Number of Treatment-Related [1] TEAEs	196	133	128	142	599
Number of Subjects with Any Treatment-Related [1] TEAE	61 (91.0%)	52 (83.9%)	54 (83.1%)	53 (80.3%)	220 (84.6%)
Number of TE-SAEs	2	2	4	1	9
Number of Subjects with Any TE-SAE	2 (3.0%)	2 (3.2%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	8 (3.1%)
Number of Treatment-Related [1] TE-SAEs	0	0	0	0	0
Number of Subjects with Any Treatment-Related [1] TE-SAE	0	0	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs Leading to Treatment Discontinuation	30 (44.8%)	24 (38.7%)	26 (40.0%)	24 (36.4%)	104 (40.0%)
Number of Subjects with TEAEs Leading to Study Discontinuation	26 (38.8%)	22 (35.5%)	22 (33.8%)	19 (28.8%)	89 (34.2%)
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Death	1 (1.5%)	0	0	0	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. An event reported on the AE eCRF was considered as a TEAE except for "Cornea Verticillata" if the date of onset of the event was on or after the treatment start date up to and including 30 days after the treatment end date.

[1] Treatment-related includes "Possibly Related" and "Related" TEAEs.

Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.1

表 2.7.6.6-9. 投与群別の TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Number of Subjects with Any TEAE	67 (100.0%)	58 (93.5%)	63 (96.9%)	60 (90.9%)	248 (95.4%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Anaemia	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Iron deficiency anaemia	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
CARDIAC DISORDERS	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)
Cardiac failure congestive	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Palpitations	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	3 (4.5%)	5 (1.9%)
Sudden hearing loss	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Tinnitus	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Vertigo	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Vertigo positional	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
EYE DISORDERS	64 (95.5%)	57 (91.9%)	59 (90.8%)	57 (86.4%)	237 (91.2%)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Abnormal sensation in eye	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
Amaurosis fugax	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Anterior chamber inflammation	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Asthenopia	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Blepharitis	5 (7.5%)	9 (14.5%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	17 (6.5%)
Blepharitis allergic	2 (3.0%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	6 (2.3%)
Cataract	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
Ciliary hyperaemia	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival cyst	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Conjunctival deposit	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Conjunctival follicles	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival haemorrhage	17 (25.4%)	12 (19.4%)	12 (18.5%)	11 (16.7%)	52 (20.0%)
Conjunctival hyperaemia	42 (62.7%)	37 (59.7%)	45 (69.2%)	39 (59.1%)	163 (62.7%)
Conjunctival oedema	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)
Conjunctivitis allergic	28 (41.8%)	20 (32.3%)	16 (24.6%)	11 (16.7%)	75 (28.8%)
Cornea verticillata	34 (50.7%)	26 (41.9%)	23 (35.4%)	27 (40.9%)	110 (42.3%)
Corneal degeneration	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Corneal disorder	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Corneal erosion	0	1 (1.6%)	0	2 (3.0%)	3 (1.2%)
Corneal oedema	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Corneal opacity	0	2 (3.2%)	2 (3.1%)	0	4 (1.5%)
Diabetic retinopathy	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Dry eye	1 (1.5%)	3 (4.8%)	2 (3.1%)	2 (3.0%)	8 (3.1%)
Eczema eyelids	1 (1.5%)	1 (1.6%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)	7 (2.7%)
Erythema of eyelid	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Eye discharge	3 (4.5%)	0	0	0	3 (1.2%)
Eye irritation	7 (10.4%)	4 (6.5%)	7 (10.8%)	8 (12.1%)	26 (10.0%)
Eye pain	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0	4 (6.1%)	7 (2.7%)
Eye pruritus	5 (7.5%)	5 (8.1%)	2 (3.1%)	4 (6.1%)	16 (6.2%)
Eyelids pruritus	1 (1.5%)	3 (4.8%)	0	2 (3.0%)	6 (2.3%)
Foreign body sensation in eyes	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Keratitis	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Lacrimation increased	5 (7.5%)	5 (8.1%)	2 (3.1%)	3 (4.5%)	15 (5.8%)
Loss of visual contrast sensitivity	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	2 (3.0%)	5 (1.9%)
Meibomian gland dysfunction	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Meibomianitis	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Ocular discomfort	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Photophobia	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Presbyopia	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Punctate keratitis	5 (7.5%)	3 (4.8%)	3 (4.6%)	3 (4.5%)	14 (5.4%)
Retinal exudates	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Trichiasis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Ulcerative keratitis	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Uveitis	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Vision blurred	11 (16.4%)	3 (4.8%)	5 (7.7%)	6 (9.1%)	25 (9.6%)
Visual acuity reduced	10 (14.9%)	3 (4.8%)	5 (7.7%)	5 (7.6%)	23 (8.8%)
Visual field defect	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	4 (6.0%)	5 (8.1%)	3 (4.6%)	4 (6.1%)	16 (6.2%)
Abdominal discomfort	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Abdominal distension	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Abdominal pain	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Abdominal pain upper	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Constipation	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Dental caries	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)
Enterocele	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Faeces soft	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Gastritis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Irritable bowel syndrome	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Nausea	1 (1.5%)	2 (3.2%)	0	0	3 (1.2%)
Noninfective gingivitis	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Periodontal disease	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Stomatitis	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	3 (4.5%)	5 (8.1%)	4 (6.2%)	4 (6.1%)	16 (6.2%)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Injection site pain	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Instillation site discomfort	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Instillation site pain	2 (3.0%)	2 (3.2%)	0	2 (3.0%)	6 (2.3%)
Pyrexia	1 (1.5%)	2 (3.2%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)	8 (3.1%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0	0	3 (1.2%)
Seasonal allergy	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0	0	3 (1.2%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	21 (31.3%)	11 (17.7%)	8 (12.3%)	13 (19.7%)	53 (20.4%)
Adenoviral conjunctivitis	0	2 (3.2%)	0	0	2 (0.8%)
COVID-19	3 (4.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	7 (2.7%)
Chronic sinusitis	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Conjunctivitis	4 (6.0%)	3 (4.8%)	0	2 (3.0%)	9 (3.5%)
Conjunctivitis bacterial	5 (7.5%)	0	0	0	5 (1.9%)
Coronavirus infection	3 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	5 (1.9%)
Cystitis	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Gastroenteritis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Gingivitis	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Helicobacter gastritis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Herpes zoster	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Hordeolum	0	2 (3.2%)	0	3 (4.5%)	5 (1.9%)
Infected dermal cyst	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Influenza	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
Nasopharyngitis	4 (6.0%)	2 (3.2%)	4 (6.2%)	2 (3.0%)	12 (4.6%)
Otitis externa	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Pneumonia aspiration	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Purulence	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Sinusitis	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Tinea pedis	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Urinary tract infection	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	12 (17.9%)	3 (4.8%)	6 (9.2%)	8 (12.1%)	29 (11.2%)
Arthropod bite	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Contusion	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Foot fracture	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Hand fracture	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Immunisation reaction	7 (10.4%)	2 (3.2%)	4 (6.2%)	7 (10.6%)	20 (7.7%)
Muscle strain	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Radius fracture	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Rib fracture	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Spinal compression fracture	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Subdural haematoma	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Traumatic subarachnoid haemorrhage	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
INVESTIGATIONS	2 (3.0%)	2 (3.2%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	7 (2.7%)
Blood pressure increased	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Blood uric acid increased	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Intraocular pressure increased	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
White blood cell count increased	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.2%)
Diabetes mellitus	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Hyperuricaemia	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	6 (9.0%)	5 (8.1%)	3 (4.6%)	3 (4.5%)	17 (6.5%)
Arthralgia	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
Back pain	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)
Intervertebral disc protrusion	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Neck pain	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Osteoarthritis	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Osteoporosis	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Pain in extremity	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Periarthritis	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Spinal osteoarthritis	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Tenosynovitis	0	2 (3.2%)	0	0	2 (0.8%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	3 (1.2%)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Lipoma	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Lymphoma	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Skin papilloma	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	3 (4.8%)	0	4 (6.1%)	7 (2.7%)
Burning sensation	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Dizziness	0	0	0	2 (3.0%)	2 (0.8%)
Headache	0	2 (3.2%)	0	1 (1.5%)	3 (1.2%)
Tension headache	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Proteinuria	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	4 (6.0%)	0	1 (1.5%)	3 (4.5%)	8 (3.1%)
Cough	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Cough variant asthma	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Dyspnoea	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Oropharyngeal pain	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Rhinitis allergic	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.2%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	3 (4.5%)	1 (1.6%)	4 (6.2%)	4 (6.1%)	12 (4.6%)
Alopecia areata	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Dermal cyst	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Dermatitis	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Dermatitis contact	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Dry skin	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Eczema	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Madarosis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Pruritus	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Seborrhoeic dermatitis	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Skin fissures	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Urticaria	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
VASCULAR DISORDERS	0	2 (3.2%)	0	0	2 (0.8%)
Hyperaemia	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Lymphangiectasia	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)

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

表 2.7.6.6-10. 投与群別の因果関係が否定できない TEAE の発現割合（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Number of Subjects with Any TEAE	61 (91.0%)	52 (83.9%)	54 (83.1%)	53 (80.3%)	220 (84.6%)
EYE DISORDERS	61 (91.0%)	52 (83.9%)	54 (83.1%)	52 (78.8%)	219 (84.2%)
Abnormal sensation in eye	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
Anterior chamber inflammation	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Blepharitis	5 (7.5%)	5 (8.1%)	1 (1.5%)	0	11 (4.2%)
Blepharitis allergic	2 (3.0%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	6 (2.3%)
Ciliary hyperaemia	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival follicles	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival haemorrhage	8 (11.9%)	4 (6.5%)	5 (7.7%)	6 (9.1%)	23 (8.8%)
Conjunctival hyperaemia	42 (62.7%)	36 (58.1%)	44 (67.7%)	38 (57.6%)	160 (61.5%)
Conjunctival oedema	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Conjunctivitis allergic	27 (40.3%)	16 (25.8%)	13 (20.0%)	9 (13.6%)	65 (25.0%)
Cornea verticillata	34 (50.7%)	26 (41.9%)	23 (35.4%)	27 (40.9%)	110 (42.3%)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Corneal disorder	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Corneal erosion	0	1 (1.6%)	0	2 (3.0%)	3 (1.2%)
Corneal oedema	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Corneal opacity	0	2 (3.2%)	1 (1.5%)	0	3 (1.2%)
Dry eye	0	2 (3.2%)	1 (1.5%)	0	3 (1.2%)
Eczema eyelids	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
Erythema of eyelid	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Eye discharge	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
Eye irritation	7 (10.4%)	3 (4.8%)	7 (10.8%)	8 (12.1%)	25 (9.6%)
Eye pain	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0	4 (6.1%)	7 (2.7%)
Eye pruritus	4 (6.0%)	5 (8.1%)	2 (3.1%)	4 (6.1%)	15 (5.8%)
Eyelids pruritus	1 (1.5%)	3 (4.8%)	0	2 (3.0%)	6 (2.3%)
Foreign body sensation in eyes	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Keratitis	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Lacrimation increased	3 (4.5%)	4 (6.5%)	2 (3.1%)	3 (4.5%)	12 (4.6%)
Loss of visual contrast sensitivity	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	2 (3.0%)	5 (1.9%)
Presbyopia	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Punctate keratitis	2 (3.0%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	8 (3.1%)
Retinal exudates	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Uveitis	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Vision blurred	10 (14.9%)	3 (4.8%)	4 (6.2%)	6 (9.1%)	23 (8.8%)
Visual acuity reduced	9 (13.4%)	2 (3.2%)	3 (4.6%)	5 (7.6%)	19 (7.3%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Nausea	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	2 (3.0%)	2 (3.2%)	0	3 (4.5%)	7 (2.7%)
Instillation site discomfort	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Instillation site pain	2 (3.0%)	2 (3.2%)	0	2 (3.0%)	6 (2.3%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (4.5%)	2 (3.2%)	0	2 (3.0%)	7 (2.7%)
Conjunctivitis	3 (4.5%)	2 (3.2%)	0	2 (3.0%)	7 (2.7%)
INVESTIGATIONS	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Intraocular pressure increased	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	0	3 (1.2%)
Alopecia areata	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Dermatitis contact	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Madarosis	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Pruritus	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)

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

表 2.7.6.6-11. 重症度別の TEAE 一覧（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	Maximum Severity	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Number of Subjects with Any TEAE	Mild	54 (80.6%)	42 (67.7%)	50 (76.9%)	54 (81.8%)	200 (76.9%)
	Moderate	12 (17.9%)	15 (24.2%)	12 (18.5%)	6 (9.1%)	45 (17.3%)
	Severe	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	3 (1.2%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	Mild	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Anaemia	Mild	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Iron deficiency anaemia	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)

Confidential

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	Maximum Severity	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)
CARDIAC DISORDERS	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Cardiac failure congestive	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Palpitations	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	Mild	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	2 (3.0%)	4 (1.5%)
	Moderate	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Sudden hearing loss	Mild	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Tinnitus	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Vertigo	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Vertigo positional	Moderate	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
EYE DISORDERS	Mild	55 (82.1%)	49 (79.0%)	50 (76.9%)	52 (78.8%)	206 (79.2%)
	Moderate	9 (13.4%)	8 (12.9%)	9 (13.8%)	5 (7.6%)	31 (11.9%)
Abnormal sensation in eye	Mild	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
Amaurosis fugax	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Anterior chamber inflammation	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Asthenopia	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Blepharitis	Mild	5 (7.5%)	8 (12.9%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	16 (6.2%)
	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Blepharitis allergic	Mild	2 (3.0%)	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	5 (1.9%)
	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Cataract	Mild	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
Ciliary hyperaemia	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival cyst	Mild	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Conjunctival deposit	Mild	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Conjunctival follicles	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Conjunctival haemorrhage	Mild	17 (25.4%)	12 (19.4%)	12 (18.5%)	10 (15.2%)	51 (19.6%)
	Moderate	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Conjunctival hyperaemia	Mild	41 (61.2%)	34 (54.8%)	42 (64.6%)	37 (56.1%)	154 (59.2%)
	Moderate	1 (1.5%)	3 (4.8%)	3 (4.6%)	2 (3.0%)	9 (3.5%)
Conjunctival oedema	Mild	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)
Conjunctivitis allergic	Mild	22 (32.8%)	17 (27.4%)	12 (18.5%)	10 (15.2%)	61 (23.5%)
	Moderate	6 (9.0%)	3 (4.8%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)	14 (5.4%)
Cornea verticillata	Mild	33 (49.3%)	26 (41.9%)	21 (32.3%)	26 (39.4%)	106 (40.8%)
	Moderate	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
Corneal degeneration	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Corneal disorder	Mild	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Corneal erosion	Mild	0	1 (1.6%)	0	2 (3.0%)	3 (1.2%)
Corneal oedema	Mild	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Corneal opacity	Mild	0	2 (3.2%)	2 (3.1%)	0	4 (1.5%)
Diabetic retinopathy	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Dry eye	Mild	1 (1.5%)	3 (4.8%)	2 (3.1%)	2 (3.0%)	8 (3.1%)
Eczema eyelids	Mild	1 (1.5%)	1 (1.6%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)	7 (2.7%)
Erythema of eyelid	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Eye discharge	Mild	3 (4.5%)	0	0	0	3 (1.2%)
Eye irritation	Mild	7 (10.4%)	4 (6.5%)	7 (10.8%)	8 (12.1%)	26 (10.0%)
Eye pain	Mild	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0	4 (6.1%)	7 (2.7%)
Eye pruritus	Mild	5 (7.5%)	5 (8.1%)	2 (3.1%)	4 (6.1%)	16 (6.2%)
Eyelids pruritus	Mild	1 (1.5%)	2 (3.2%)	0	2 (3.0%)	5 (1.9%)
	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Foreign body sensation in eyes	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Keratitis	Mild	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Lacrimation increased	Mild	5 (7.5%)	5 (8.1%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	13 (5.0%)
	Moderate	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Loss of visual contrast sensitivity	Mild	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	2 (3.0%)	5 (1.9%)
Meibomian gland dysfunction	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Meibomianitis	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Ocular discomfort	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Photophobia	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Presbyopia	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Punctate keratitis	Mild	5 (7.5%)	3 (4.8%)	3 (4.6%)	3 (4.5%)	14 (5.4%)
Retinal exudates	Mild	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Trichiasis	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Ulcerative keratitis	Moderate	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Uveitis	Mild	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (0.8%)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	Maximum Severity	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Vision blurred	Mild	9 (13.4%)	3 (4.8%)	3 (4.6%)	6 (9.1%)	21 (8.1%)
	Moderate	2 (3.0%)	0	2 (3.1%)	0	4 (1.5%)
Visual acuity reduced	Mild	9 (13.4%)	3 (4.8%)	4 (6.2%)	5 (7.6%)	21 (8.1%)
	Moderate	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Visual field defect	Mild	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	Mild	3 (4.5%)	3 (4.8%)	2 (3.1%)	4 (6.1%)	12 (4.6%)
	Moderate	1 (1.5%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	0	4 (1.5%)
Abdominal discomfort	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Abdominal distension	Moderate	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Abdominal pain	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Abdominal pain upper	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Constipation	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Dental caries	Mild	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	0	3 (1.2%)
Enterocele	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Faeces soft	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Gastritis	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Irritable bowel syndrome	Moderate	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Nausea	Mild	1 (1.5%)	2 (3.2%)	0	0	3 (1.2%)
Noninfective gingivitis	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Periodontal disease	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Stomatitis	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	Mild	3 (4.5%)	5 (8.1%)	4 (6.2%)	4 (6.1%)	16 (6.2%)
Injection site pain	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Instillation site discomfort	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Instillation site pain	Mild	2 (3.0%)	2 (3.2%)	0	2 (3.0%)	6 (2.3%)
Pyrexia	Mild	1 (1.5%)	2 (3.2%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)	8 (3.1%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	Mild	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Seasonal allergy	Mild	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	Mild	19 (28.4%)	6 (9.7%)	7 (10.8%)	11 (16.7%)	43 (16.5%)
	Moderate	1 (1.5%)	4 (6.5%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	8 (3.1%)
	Severe	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)
Adenoviral conjunctivitis	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
	Severe	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
COVID-19	Mild	3 (4.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	7 (2.7%)
Chronic sinusitis	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Conjunctivitis	Mild	4 (6.0%)	2 (3.2%)	0	0	6 (2.3%)
	Moderate	0	1 (1.6%)	0	2 (3.0%)	3 (1.2%)
Conjunctivitis bacterial	Mild	5 (7.5%)	0	0	0	5 (1.9%)
Coronavirus infection	Mild	3 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0	5 (1.9%)
Cystitis	Mild	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Gastroenteritis	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Gingivitis	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Helicobacter gastritis	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Herpes zoster	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Hordeolum	Mild	0	2 (3.2%)	0	3 (4.5%)	5 (1.9%)
Infected dermal cyst	Moderate	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Influenza	Mild	2 (3.0%)	0	0	0	2 (0.8%)
Nasopharyngitis	Mild	4 (6.0%)	1 (1.6%)	4 (6.2%)	2 (3.0%)	11 (4.2%)
	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Otitis externa	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Pneumonia aspiration	Severe	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Purulence	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Sinusitis	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Tinea pedis	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Urinary tract infection	Moderate	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	Mild	11 (16.4%)	2 (3.2%)	5 (7.7%)	8 (12.1%)	26 (10.0%)

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	Maximum Severity	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)
	Moderate	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)
	Severe	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Arthropod bite	Mild	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Contusion	Mild	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Foot fracture	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Hand fracture	Moderate	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Immunisation reaction	Mild	7 (10.4%)	2 (3.2%)	4 (6.2%)	7 (10.6%)	20 (7.7%)
Muscle strain	Mild	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Radius fracture	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Rib fracture	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Spinal compression fracture	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Subdural haematoma	Severe	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Traumatic subarachnoid haemorrhage	Severe	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
INVESTIGATIONS	Mild	2 (3.0%)	2 (3.2%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	7 (2.7%)
Blood pressure increased	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Blood uric acid increased	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Intraocular pressure increased	Mild	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
White blood cell count increased	Mild	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	Mild	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.2%)
Diabetes mellitus	Mild	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Hyperuricaemia	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	Mild	5 (7.5%)	2 (3.2%)	3 (4.6%)	3 (4.5%)	13 (5.0%)
	Moderate	1 (1.5%)	3 (4.8%)	0	0	4 (1.5%)
Arthralgia	Mild	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (1.5%)
Back pain	Mild	0	0	2 (3.1%)	0	2 (0.8%)
Back pain	Moderate	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Intervertebral disc protrusion	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Neck pain	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Osteoarthritis	Mild	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Osteoporosis	Mild	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Pain in extremity	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Periarthritis	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Spinal osteoarthritis	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Tenosynovitis	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
	Moderate	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
	Moderate	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Lipoma	Moderate	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Lymphoma	Moderate	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Skin papilloma	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	Mild	0	3 (4.8%)	0	4 (6.1%)	7 (2.7%)
Burning sensation	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Dizziness	Mild	0	0	0	2 (3.0%)	2 (0.8%)
Headache	Mild	0	2 (3.2%)	0	1 (1.5%)	3 (1.2%)
Tension headache	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
RENAL AND URINARY DISORDERS	Moderate	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Proteinuria	Moderate	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	Mild	4 (6.0%)	0	1 (1.5%)	3 (4.5%)	8 (3.1%)
Cough	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Cough variant asthma	Mild	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Dyspnoea	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Oropharyngeal pain	Mild	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Rhinitis allergic	Mild	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.2%)

Confidential

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	Maximum Severity	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)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	Mild	3 (4.5%)	1 (1.6%)	4 (6.2%)	4 (6.1%)	12 (4.6%)
Alopecia areata	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Dermal cyst	Mild	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Dermatitis	Mild	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Dermatitis contact	Mild	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Dry skin	Mild	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (0.8%)
Eczema	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Madarosis	Mild	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Pruritus	Mild	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Seborrhoeic dermatitis	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Skin fissures	Mild	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Urticaria	Mild	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
VASCULAR DISORDERS	Mild	0	2 (3.2%)	0	0	2 (0.8%)
Hyperaemia	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Lymphangiectasia	Mild	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)

An event reported on the AE eCRF was considered as a TEAE except for "Cornea Verticillata" if the date of onset of the event was on or after the treatment start date up to and including 30 days after the treatment end date.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. Percentages are based on N in each treatment group unless otherwise noted. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.1. Subjects having more than one AE within a SOC are only counted once for that SOC at the maximum severity. Subjects having more than one AE within a PT are counted only once for that PT and maximum severity. SOCs and PTs within SOCs are listed in alphabetical order.
Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.3.1

表 2.7.6.6-12. 発現時期別有害事象の発現例数（全グループ）（安全性解析対象集団）

Preferred Term (PT)	1 - 30 days (N=260)	31 - 90 days (N=245)	91 - 180 days (N=197)	181 - 270 days (N=161)	271 - 360 days (N=142)	>= 361 days (N=68)
Abdominal discomfort	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Abdominal distension	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Abdominal pain	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Abdominal pain upper	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
Abnormal sensation in eye	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
Adenoviral conjunctivitis	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
Alopecia areata	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Amaurosis fugax	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Anaemia	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Anterior chamber inflammation	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Arthralgia	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	1 (0.7%)	0
Arthropod bite	0	2 (0.8%)	0	0	0	0
Asthenopia	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Back pain	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Blepharitis	2 (0.8%)	5 (2.0%)	5 (2.5%)	3 (1.9%)	2 (1.4%)	0
Blepharitis allergic	0	0	3 (1.5%)	3 (1.9%)	0	0
Blood pressure increased	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Blood uric acid increased	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Burning sensation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
COVID-19	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	2 (1.2%)	2 (1.4%)	0
Cardiac failure congestive	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Cataract	0	3 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0
Chronic sinusitis	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
Ciliary hyperaemia	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Conjunctival cyst	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Conjunctival deposit	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Conjunctival follicles	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	9 (3.5%)	22 (9.0%)	14 (7.1%)	2 (1.2%)	4 (2.8%)	1 (1.5%)
Conjunctival hyperaemia	127 (48.8%)	21 (8.6%)	10 (5.1%)	4 (2.5%)	1 (0.7%)	0
Conjunctival oedema	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Conjunctivitis	0	2 (0.8%)	4 (2.0%)	2 (1.2%)	1 (0.7%)	0

Preferred Term (PT)	1 - 30 days (N=260)	31 - 90 days (N=245)	91 - 180 days (N=197)	181 - 270 days (N=161)	271 - 360 days (N=142)	>= 361 days (N=68)
Conjunctivitis allergic	3 (1.2%)	31 (12.7%)	23 (11.7%)	12 (7.5%)	5 (3.5%)	1 (1.5%)
Conjunctivitis bacterial	0	4 (1.6%)	0	1 (0.6%)	0	0
Constipation	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Contusion	0	2 (0.8%)	0	0	0	0
Cornea verticillata	8 (3.1%)	41 (16.7%)	36 (18.3%)	19 (11.8%)	6 (4.2%)	0
Corneal degeneration	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Corneal disorder	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.7%)	0
Corneal erosion	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.6%)	0	0
Corneal oedema	0	2 (0.8%)	0	0	0	0
Corneal opacity	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0
Coronavirus infection	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
Cough	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Cough variant asthma	0	1 (0.4%)	0	1 (0.6%)	0	0
Cystitis	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0
Dental caries	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0
Dermal cyst	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Dermatitis	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0
Dermatitis contact	0	2 (0.8%)	0	0	0	0
Diabetes mellitus	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)
Diabetic retinopathy	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Dizziness	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0
Dry eye	0	3 (1.2%)	0	4 (2.5%)	1 (0.7%)	0
Dry skin	0	0	0	2 (1.2%)	0	0
Dyspnoea	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Eczema	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Eczema eyelids	0	3 (1.2%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
Enterocele	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Erythema of eyelid	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Eye discharge	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Eye irritation	26 (10.0%)	0	0	0	0	0
Eye pain	2 (0.8%)	4 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	0
Eye pruritus	5 (1.9%)	6 (2.4%)	5 (2.5%)	0	0	0
Eyelids pruritus	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Faeces soft	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Foot fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Gastritis	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Gingivitis	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Hand fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Headache	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0
Helicobacter gastritis	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Herpes zoster	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Hordeolum	0	0	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.4%)	1 (1.5%)
Hyperaemia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
Immunisation reaction	4 (1.5%)	6 (2.4%)	7 (3.6%)	3 (1.9%)	0	0
Infected dermal cyst	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Influenza	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0
Injection site pain	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Instillation site discomfort	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Instillation site pain	6 (2.3%)	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Intraocular pressure increased	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
Iron deficiency anaemia	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Irritable bowel syndrome	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
Keratitis	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Lacrimation increased	6 (2.3%)	2 (0.8%)	4 (2.0%)	1 (0.6%)	2 (1.4%)	0
Lipoma	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
Loss of visual contrast sensitivity	0	2 (0.8%)	3 (1.5%)	0	0	0
Lymphangiectasia	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Lymphoma	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Madarosis	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Meibomian gland dysfunction	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Meibomianitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Muscle strain	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (2.0%)	3 (1.9%)	1 (0.7%)	0

Preferred Term (PT)	1 - 30 days (N=260)	31 - 90 days (N=245)	91 - 180 days (N=197)	181 - 270 days (N=161)	271 - 360 days (N=142)	>= 361 days (N=68)
Nausea	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)
Neck pain	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Noninfective gingivitis	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Ocular discomfort	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Oropharyngeal pain	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.7%)	0
Osteoarthritis	0	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
Osteoporosis	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Otitis externa	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Pain in extremity	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Palpitations	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Periarthritis	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Periodontal disease	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Photophobia	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Pneumonia aspiration	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Presbyopia	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Proteinuria	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Pruritus	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Punctate keratitis	4 (1.5%)	3 (1.2%)	2 (1.0%)	2 (1.2%)	3 (2.1%)	0
Purulence	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Pyrexia	0	4 (1.6%)	2 (1.0%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0
Radius fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Retinal exudates	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Rhinitis allergic	0	1 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	0
Rib fracture	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Seasonal allergy	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.6%)	0	0
Seborrhoeic dermatitis	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Sinusitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Skin fissures	0	0	0	1 (0.6%)	0	0
Skin papilloma	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Spinal compression fracture	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	0	0	0	0	1 (0.7%)	0
Stomatitis	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Subdural haematoma	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Sudden hearing loss	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
Tenosynovitis	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0
Tension headache	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Tinea pedis	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Tinnitus	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
Traumatic subarachnoid haemorrhage	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Trichiasis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Ulcerative keratitis	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
Urinary tract infection	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
Urticaria	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Uveitis	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0
Vertigo	0	0	0	0	0	1 (1.5%)
Vertigo positional	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Vision blurred	7 (2.7%)	5 (2.0%)	12 (6.1%)	0	1 (0.7%)	0
Visual acuity reduced	4 (1.5%)	5 (2.0%)	3 (1.5%)	9 (5.6%)	1 (0.7%)	1 (1.5%)
Visual field defect	0	1 (0.4%)	0	2 (1.2%)	0	0
White blood cell count increased	0	1 (0.4%)	0	0	0	0

An event reported on the AE eCRF was considered as a TEAE except for "Cornea Verticillata" if the date of onset of the event was on or after the treatment start date up to and including 30 days after the treatment end date.

Note: N in the headers represents the total number of subjects who took an investigational product in period in each treatment group for the population being analyzed. Any subject who experienced multiple adverse events within a SOC or preferred term is counted only once at onset for that SOC or preferred term. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.1.

Source: 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.4.5

(3) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1) 死亡

治験中にグループ1の1例が「誤嚥性肺炎」により死亡した。治験使用薬との因果関係は否定された。

2) その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象としては、グループ1に「脂肪腫」による入院が1例、グループ2に「うっ血性心不全」、「腸ヘルニア」による入院が各1例、グループ3に「リンパ腫」、「尿路感染」、「硬膜下血腫」「外傷性くも膜下出血」による入院が計3例（4事象）、グループ4に「慢性副鼻腔炎」による入院が1例に認められた。

いずれも治験使用薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.6-13. 重篤な有害事象の一覧

SYSTEM ORGAN CLASS (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 (15<=IOP<22 mmHg) (N=67)	0.02% STN1013900 (22<=IOP<35 mmHg) (N=62)	0.02% STN1013900 + 0.005% Latanoprost (N=65)	0.02% STN1013900 + 0.5% Timolol (N=66)	All Subjects (N=260)
Number of Subjects with Any TEAE	2 (3.0%)	2 (3.2%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	8 (3.1%)
CARDIAC DISORDERS	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Cardiac failure congestive	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
Enterocele	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.4%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (1.2%)
Chronic sinusitis	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.4%)
Pneumonia aspiration	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Urinary tract infection	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Subdural haematoma	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
Traumatic subarachnoid haemorrhage	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.8%)
Lipoma	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.4%)
Lymphoma	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.4%)

An event reported on the AE eCRF was considered as a TEAE except for "Cornea Verticillata" if the date of onset of the event was on or after the treatment start date up to and including 30 days after the treatment end date.
Note: N in the headers represents the total number of subjects in each treatment group for the population being analyzed. Percentages are based on N in each treatment group unless otherwise noted. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.1. Subjects experiencing more than one TEAE within a given SOC or PT are counted once within that SOC or PT. SOCs and PTs within SOCs are listed in alphabetical order.
Source : 添付資料 5.3.5.2-1 Table 14.3.1.2.4

3) 他の重要な有害事象

有害事象のため中止に至った症例は、全体で34.2%（89/260例）〔グループ1： 38.8%（26/67例）、グループ2： 35.5%（22/62例）、グループ3： 33.8%（22/65例）、グループ4： 28.8%（19/66例）〕 報告された（表2.7.6.6-8）。

中止に至った有害事象でPT別の頻度が高かったものは、アレルギー性結膜炎が16.2%（42/260例）、渦巻き角膜が8.1%（21/260例）、結膜充血が4.2%（11/260例）であった。中止に至った有害事象のうち、アレルギー・炎症関連の眼障害は全体で18.8%（49/260例）であり、本試験の主要な中止原因であった。

Confidential

(4) 最も頻度が高かった有害事象

1) 結膜充血

最も高頻度に認められた副作用である「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」の有害事象における発現割合は、全体の 62.7%（163/260 例）であり、副作用における発現割合は 61.5%（160/260 例）であった。「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」の程度はほとんどが軽度であり（軽度：154 例・中等度：9 例）、高度と判断されたものはなかった。「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」が原因で治験使用薬の投与中止に至った症例は、全体の 4.2%（11/260 例）であった。追跡不能例 1 例（軽度）を除き、いずれも治験継続中又は治験中止/終了後に軽快又は回復した。なお、「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」の発現症例の内、16.6%（27/163 例）が治験使用薬の投与継続中に回復した。

i) 初発発現の時期、治験使用薬の投与開始から発現までの日数

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

(5) 注目すべき有害事象

有害事象のうち、「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」に次いで、本試験で多く認められ、また中止に至った主な有害事象である「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」及び「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」に注目した。

1) 渦巻き角膜

「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の発現割合は、有害事象、副作用、いずれも 42.3%（110/260 例）であった。「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の程度は、ほとんどが軽度であり（軽度：106 例・中等度：4 例）、高度と判断されたものはなかった。「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」が原因で治験使用薬の投与中止に至った症例は、全体の 8.1%（21/260 例）であったが、転居による追跡不能例 1 例（軽度、未回復）を除き、全例、治験継続中又は治験中止/終了後に軽快又は回復した。なお、転帰が軽快であった事象はいずれも、治験担当医師により「自覚症状は認められず、視機能検査でも問題が認められない」と判断された。

i) 初発発現の時期、治験使用薬の投与開始から発現までの日数、発現開始から回復に至る日数、最終投与から回復に至るまでの日数

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

「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の治験使用薬の投与開始から発現までの日数は平均 128.6 日、発現開始から回復に至る日数は平均 286.6 日、最終投与から回復に至るまでの日数は平均 166.0 日であった。

ii) 追加観察 (Sub Study) における安全性評価

渦巻き角膜の所見が認められた被験者は VFQ-25 質問票による評価、最高矯正視力測定、コントラスト感度検査、渦巻き角膜のグレード分類及び位置の評価を実施した。

発現部位は、多くが角膜上皮であり、幅において特定の部位に発現する傾向はなかった。また、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」は多くで視軸への関与がなかった。最高矯正視力のベースラインからの平均変化量は、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」が認められた症例と認められなかった症例でほぼ同様であり、最高矯正視力は渦巻き角膜の発現に影響されなかった。加えて、最高矯正視力、コントラスト感度及び VFQ-25 スコアのベースラインからの平均変化量において、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の発現及び消失/安定化は、臨床的に意義のある変化には関連していなかった。

2) アレルギー性結膜炎

「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」の有害事象の発現割合は、全体の 28.8%（75/260 例）であり、副作用の発現割合は 25.0%（65/260 例）であった。「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」の程度はほとんどが軽度であり（軽度：61 例・中等度：14 例）、高度と判断されたものはなかった。「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」が原因で治験使用薬の投与中止に至った症例は、全体の 16.2%（42/260 例）であった。いずれも治験継続中又は治験中止/終了後 に回復した。

i) 初発発現の時期、治験使用薬の投与開始から発現までの日数、発現開始から回復に至る日数、最終投与から回復に至るまでの日数

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

「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」の治験使用薬の投与開始から発現までの日数は平均 127.3 日、発現開始から回復に至る日数は平均 81.3 日、最終投与から回復に至るまでの日数は平均 26.1 日であった。

(6) 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) 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査（眼瞼、結膜、角膜、前房、水晶体、虹彩及び瞳孔）を評価した。

結膜充血スコアのベースラインからの平均変化量について、試験眼あるいは対側眼の結膜充血スコアがベースラインから 1 段階以上重症度が上昇した被験者は、71.5%（186/260 例）であった。その他の細隙灯顕微鏡検査所見スコアについて、1 段階以上重症度が上昇した被験者は、ほとんど認められなかった。

結膜充血スコア変動に関連した有害事象「結膜充血」及び「アレルギー性結膜炎」は、全体の 62.7%（163/260 例）及び 28.8%（75/260 例）に認められたが、程度はほとんどが軽度であった。

2) 視野検査

視野検査における Mean Defect 値又は Mean Deviation 値（MD 値）の平均値及びベースラインからの平均変化量を評価した。

関連する有害事象として、「視野欠損」がグループ 2 で 1 例、グループ 3 で 2 例に認められたが、いずれも重症度は軽度で、治験使用薬との因果関係はなしと判断された。グループ 3 の 1 例は、治験継続中に回復したが、グループ 2 の 1 例、グループ 3 の 1 例については、追跡調査不要と判断され、未回復にて終了した。

3） 眼底検査（散瞳下）

各 Visit 時の眼底検査（散瞳下）の結果、いずれのグループにおいても垂直 C/D 比のベースラインからの変動はほとんど認められなかった。

また、「視野欠損 2）」を除き、関連する有害事象は認められず、臨床的に問題となる視野変化は認められなかった。

4） 最高矯正視力検査 (BCVA)

各 Visit 時の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を評価した。

治験期間中に試験眼、もしくは対側眼が LogMAR 視力でベースラインから 3 ライン以上低下した症例は、グループ 1 で 7 例、グループ 2 で 5 例、グループ 3 で 7 例、グループ 4 で 6 例であった。

関連する有害事象として、「視力低下」がグループ 1 で 10 例、グループ 2 で 3 例、グループ 3 で 5 例、グループ 4 で 5 例に認められた。

「視力低下」の程度はほとんどが軽度であり（軽度：21 例・中等度：2 例）、高度と判断されたものはなかった。「視力低下」が原因で治験使用薬の投与中止に至った症例は、全体の 1.2%（3/260 例）であった。いずれも治験継続中又は治験中止/終了後に回復した。

5） 脈拍数・血圧測定

いずれのグループにおいても、各 Visit 時のバイタルサインのベースラインからの変動はほとんど認められなかった。

6） 臨床検査

いずれのグループ、検査値においても、大きな変動は認められなかった。臨床検査値の変動のうち、有害事象と判断された変動は、「血中尿酸増加 (Blood uric acid increased)」1 例（グループ 1）、「白血球数増加 (White blood cell count increased)」1 例（グループ 3）、「高尿酸血症 (Hyperuricaemia)」1 例（グループ 4）であった。程度はいずれも軽度であった。また、いずれも治験使用薬との因果関係はなしと判断された。

臨床検査値の変動のうち、重篤有害事象と判断された変動は、「高カリウム血症」1 例（グループ 2）のみであった。治験使用薬投与終了後に発現しており、治験開始時よりカリウム値の高値が見られていたことにより、治験使用薬との因果関係はないと判断された。

(7) 安全性の結論

重篤な有害事象が 3.1%（8/260 例）に認められた（死亡 1 例を含む）。死亡を含めいずれの重篤な有害事象も治験使用薬との因果関係は否定された。

他の重要な有害事象（治験の中止に至った有害事象）が 34.2%（89/260 例）に認められ、PT 別の頻度が高かったものは、アレルギー性結膜炎が 16.2%（42/260 例）、渦巻き角膜が 8.1%（21/260 例）、結膜充血が 4.2%（11/260 例）であった。中止に至った有害事象のうち、アレルギー・炎症関連の眼障害は全体で 18.8%（49/260 例）であり、本試験の主要な中止原因であった。

有害事象は、95.4%（248/260 例）に認められた。そのうち、副作用（治験使用薬との因果関係が「関連あり」「関連があるかもしれない」と判断された有害事象）は、84.6%（220/260 例）に認められた。

各グループにおける有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ、グループ 1 で 100%（67/67 例）・91%（61/67 例）、グループ 2 で 93.5%（58/62 例）・83.9%（52/62 例）、グループ 3 で

96.9%（63/65 例）・83.1%（54/65 例）、グループ 4 で 90.9%（60/66 例）・80.3%（53/66 例）であり、STN1013900 点眼液単剤を使用したグループ 1 及びグループ 2 と 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 の有害事象及び副作用の発現割合及び発現した事象に、大きな差異は認めなかった。

最も高頻度に認められた有害事象は、「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」で、62.7%（163/260 例）に認められた。次いで高頻度に認められた有害事象は「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」「結膜出血 (Conjunctival haemorrhage)」で、それぞれ 42.3%（110/260 例）、28.8%（75/260 例）、20.0%（52/260 例）に認められた。

最も高頻度に認められた副作用は、「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」で 61.5%（160/260 例）に認められた。次いで高頻度に認められた副作用は、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」「眼刺激 (Eye irritation)」で、それぞれ 42.3%（110/260 例）、25.0%（65/260 例）、9.6%（25/260 例）に認められた。

「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」の程度はほとんどが軽度であり（軽度：154 例・中等度：9 例）、追跡不能例 1 例（軽度）を除き、いずれも治験継続中又は治験中止/終了後に軽快又は回復した。また、初発発現の時期別集計では、投与開始から 30 日までの発現割合が最も高く、投与期間の延長に伴って「結膜充血 (Conjunctival hyperaemia)」の発現割合が高くなる傾向はなかった。

「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の程度は、ほとんどが軽度であり（軽度：106 例・中等度：4 例）、転居による追跡不能例 1 例（軽度、未回復）を除き、無処置にて治験継続中又は治験中止/終了後に軽快又は回復した。初発発現の時期別集計では、投与開始から 91～180 日で発現割合が最大となった。181 日以降、発現割合は減少し、投与期間の延長に伴って「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の発現割合が高くなる傾向はなかった。発現部位は、多くが角膜上皮であり、幅において特定の部位に発現する傾向はなかった。また、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の発現時及び消失/安定化時、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」は多くで視軸への関与がなかった。最高矯正視力のベースラインからの平均変化量は、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」が認められた症例と認められなかった症例でほぼ同様であり、最高矯正視力は渦巻き角膜の発現の有無に影響されなかった。加えて、最高矯正視力、コントラスト感度及び VFQ-25 スコアのベースラインからの平均変化量において、「渦巻き角膜 (Cornea verticillata)」の発現及び消失/安定化は臨床的に意義のある変化には関連していなかった。

「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」の程度はほとんどが軽度であり（軽度：61 例・中等度：14 例）、いずれも治験継続中又は治験中止/終了後 に回復した。また、初発発現の時期別集計では、投与開始から 31～90 日の発現割合が最も高かった。181 日以降、発現割合は減少し、投与期間の延長に伴って「アレルギー性結膜炎 (Conjunctivitis allergic)」の発現割合が高くなる傾向はなかった。

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、0.02% STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回）の長期点眼の忍容性及び安全性に問題はなかった。

2.7.6.6.2.6　　結論

0.02% STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼）の長期点眼は正常眼圧緑内障や落屑緑内障を含む開放隅角緑内障及び高眼圧症患者において、単剤療法及び 0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼）並びに 0.5%チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼点眼）との併用療法のいずれにおいても、52 週間にわたり安定した眼圧下降作用を有することが示された。また、単剤療法においてベースライン日中眼圧に関わらず、眼圧下降作用を示すことが確認された。加えて、0.005%ラタノプロスト点眼液及び 0.5%チモロール点眼液との併用療法においては、相加的に眼圧下降作用を示すことが確認された。

Confidential

安全性については、治験使用薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象がないこと、結膜充血、渦巻き角膜及びアレルギー性結膜炎が高頻度に認められたが、程度はほとんどが軽度であり、追跡不能例を除き、全例軽快/回復したことから、0.02% STN1013900 点眼液単剤療法及び 0.005%ラタノプロスト点眼液並びに 0.5%チモロール点眼液との併用療法の 52 週までの安全性に大きな懸念はないと考えられた。

2.7.6.7 外国第 I 相試験（AR-13324-CS102）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-5

治験の標題: 健康被験者を対象として 0.02% STN1013900 点眼液を投与したときの房水動態を評価する二重遮蔽、無作為化、一対比較、プラセボ対照試験	
治験責任医師: [redacted]	
治験実施施設: [redacted]	
医学専門家: 該当なし	
公表文献: 該当なし	
治験期間: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ: 第 I 相

2.7.6.7.1 治験方法の概略

2.7.6.7.1.1 目的

(1) 主要目的

0.02% STN1013900 点眼液の房水動態に及ぼす影響をプラセボと比較検討する。

(2) 副次目的

0.02% STN1013900 点眼液の眼局所及び全身安全性を評価する。

2.7.6.7.1.2 治験方法

本試験は、二重遮蔽、無作為化、単一施設、プラセボ対照、対側眼比較試験であった。被験者は、治験薬 0.02% STN1013900 点眼液 QD (AM) を試験眼に、STN1013900 プラセボ点眼液 QD (AM) を対側眼に 7 日間投与されるよう無作為に割付けられた。房水動態測定値（IOP および上強膜静脈圧を含む）は、ベースライン時及び遮蔽下治験薬投与 7 日後に測定された。被験者の症状も評価された。

2.7.6.7.1.3 被験者数

10 例

2.7.6.7.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象被験者

健康被験者

(2) 選択基準

1. 18 歳以上の健康成人男女
2. 地域居住者、既存の患者又は Mayo Clinic の従業員
3. スクリーニングの結果が臨床的に問題とならないと治験責任医師により判断された医学的に健康な被験者
4. 両眼とも正常（疾患なし）で、臨床的に問題にならないと治験責任医師により判断された被験者
5. スクリーニング時の各眼の眼圧が 14 mmHg 以上 21 mmHg 以下であること
6. 各眼の最高矯正視力 (BCVA) が logMAR +0.4 (20/50) 以上であること
7. 同意文書に署名し、試験の指示に従う能力とその意思があること

(3) 除外基準

眼科（いずれかの眼）：

1. 緑内障、湿性又は重度の黄斑変性、ぶどう膜炎、臨床的に重大な白内障（原発性又は続発性）を含む慢性又は急性の眼疾患
2. 製剤のいずれかの成分（塩化ベンザルコニウム等）又は局所麻酔薬に対する既知の過敏症
3. 眼内手術歴又は網膜レーザー手術歴（斜視手術以外）
4. 屈折矯正手術歴（例、放射状角膜切開、PRK、LASIK 等）
5. 等価球面度数が-4.00 D を上回る近視
6. 等価球面度数が+2.00 D を上回る遠視
7. 過去 6 ヵ月以内の眼外傷
8. スクリーニング時の眼感染若しくは炎症、嚢胞様黄斑浮腫、臨床的に重大な眼瞼炎若しくは結膜炎のエビデンス、又は単純ヘルペス角膜炎の既往歴
9. スクリーニング前 30 日以内の種類を問わない眼科用薬の使用（治験薬、診断薬、及び市販の人工涙液を除く）
10. いずれかの眼の信頼できる圧平眼圧計の使用を妨げる何らかの異常
11. 眼の中心角膜厚が 450 µm 未満又は 620 µm 超
12. 適切な点眼が行えないこと

全身性：

13. 本試験に支障を来す可能性のある臨床的に重大な全身疾患（例、コントロール不良の糖尿病、重症筋無力症、肝障害、腎障害、心血管障害又は内分泌障害等）
14. スクリーニング前 30 日以内の何らかの介入試験への参加
15. スクリーニング前 30 日以内又は予想される試験期間中に眼圧に大きな影響を及ぼす可能性がある全身薬の使用
16. 非臨床安全性プログラムの状況により、妊娠中、授乳中、妊娠を計画している、又は医師が指導する避妊法を少なくとも過去 2 ヵ月間使用していない妊娠可能な女性。成人女性は、閉経後 1 年以上経過している場合又は不妊手術後 3 ヵ月以上経過している場合を

除き、妊娠可能とみなす。妊娠可能なすべての女性は、スクリーニング時の尿又は血清妊娠検査が陰性でなければならず、本試験期間中に妊娠する意図があってはならない

2.7.6.7.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

被験薬：0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：221011

対照薬：STN1013900 プラセボ点眼液：ロット番号：220991

(2) 用法・用量

0.02% STN1013900 点眼液：1 回 1 滴、QD（午前：07:00～09:00、8 日目のみ 06:00）、試験眼点眼

STN1013900 プラセボ点眼液：1 回 1 滴、QD（午前：07:00～09:00、8 日目のみ 06:00）、対側眼点眼

(3) 投与期間

7 日間

2.7.6.7.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1. Schedule of Visits and Procedures

Day (D)/Week(W)/Month(M)	Screening	Day 1					Day 8					
Visit	1	2/Baseline					3/On-drug					
Hour	--	08:00	09:00	11:00	13:00	15:00	06:00	08:00	09:00	11:00	13:00	15:00
Informed Consent	X											
Inclusion/Exclusion	X											
Demography	X											
Medical/Ophthalmic Hx	X											
Height/Weight	X											
HR/BP	X	X						X				
Urine Pregnancy test[1]	X											
Ocular symptoms/AEs[2]	X	X						X				
Visual Acuity (ETDRS)	X							X				
IOP	X				X	X					X	X
Biomicroscopy	X							X				
Gonioscopy	X											
Pachymetry[3]	X											
Ophthalmoscopy (dilated)	X											
Scheimpflug imaging	X											
Eye-Drop Instillation Evaluation	X											
Fluorescein dispensed	X											
Fluorophotometry			X	X	X				X	X	X	
EVP					X	X					X	X
Tonography					X	X					X	X
Study meds dispensed						X						
Study meds instilled							X					
Study meds collected								X				
Study completed												X

Note: The 0600 AM dose of study medications was performed by the study subjects at home. A visit variation of ± 15 minutes was allowed.

[1] Urine pregnancy test for women of childbearing potential.

[2] Ocular Symptoms: Subjects were queried at each visit "how are your eyes feeling" and treatment emergent AE's were documented on the AE form. Additional symptoms reported after screening and before randomization were documented on the medical history form.

[3] Pachymetry within one week of screening was acceptable.

Confidential

2.7.6.7.1.7 併用禁止薬及び併用禁止療法

治験期間中は、いかなる投与形態の眼圧下降薬（処方薬又は市販薬）との併用は許可されなかった。併用禁止薬には、以下のものが含まれる。

- 縮瞳薬
- エピネフリン関連化合物
- 炭酸脱水酵素阻害薬（眼又は全身）
- 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
- プロスタグランジン類

眼圧に重大な影響を及ぼす可能性のある薬剤による全身療法は、スクリーニング前の 30 日間から治験期間中除外基準とされた。これには、眼圧に重大な影響を及ぼすことが知られている全身性のβアドレナリン受容体拮抗薬、コルチコステロイド、利尿薬、カルシウムチャネル拮抗薬及びその他の薬剤が含まれた。

治験期間前少なくとも 1 週間から治験期間中は、コンタクトレンズの装用は中止された。

2.7.6.7.1.8 評価項目

(1) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

主要薬力学評価項目は、投与群内の被験者の試験眼における房水流量、房水流出機能、上強膜静脈圧 (EVP)、及び眼圧 (IOP) を含む房水動態 (AHD) 測定値の平均であった。

2) 副次評価項目

副次有効性評価項目は、上記の房水動態測定値のベースラインからの平均変化量であった。

(2) 安全性評価項目

安全性及び忍容性の評価は本試験の副次目的であった。安全性の評価は以下により実施した。

- 有害事象 (AE)
- 眼の徴候及び症状
- 最高矯正視力
- 角膜、結膜、前房の評価を含む前眼部組織の細隙灯顕微鏡検査。フルオレセイン染色を用いた
- 散瞳下眼底検査
- 角膜厚測定（スクリーニング時のみ）
- 心拍数及び血圧

Confidential

2.7.6.7.1.9 統計手法

(1) 解析対象集団

1) 無作為化集団

無作為化集団には、無作為化されたすべての被験者が含まれた。本集団のベースライン及び人口統計学的特性が要約された。

2) mITT 解析対象集団

mITT 解析対象集団には、少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、ベースライン測定及び少なくとも 1 回ベースライン後測定を受けた無作為化された被験者が含まれた。

3) PP 解析対象集団

PP 解析対象集団は、mITT 解析対象集団のサブセットであり、治験薬投与の開錠前の遮蔽下評価によって判断された、試験の主要結果に重大な影響を及ぼす可能性のある重大なプロトコル逸脱がない被験者（及び来院）が含まれた。本集団は、mITT 解析対象集団と同一でない限り、すべての有効性変数を要約するために用いられた。同一の場合は、mITT 解析対象集団を使用してすべての有効性変数を要約した。

4) 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団には、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての無作為化された被験者が含まれた。本集団は、安全性変数を要約するために用いられた。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

年齢や性別等の人口統計学的特性及びベースライン特性が要約され、リスト化された。

(3) 有効性

1) 主要評価項目

主要薬力学評価項目は、投与群内の被験者の試験眼における房水流量、房水流出機能、上強膜静脈圧 (EVP)、及び眼圧を含む AHD 測定値の平均であった。

2) 副次評価項目

副次有効性の評価項目は、上記 AHD 測定値のベースラインからの平均変化量であった。

(4) 安全性

安全性の主要評価項目は、視力、客観的細隙灯顕微鏡検査及び AE であった。

2.7.6.7.2 結果の要約

2.7.6.7.2.1 症例の内訳

本一対比較試験では、スクリーニングされた 35 例のうち 11 例が無作為化されて投与され、そのうち 10 例 (90.9%) が試験を完了した（表 2.7.6.7-2）。これら 11 例に加え、1 例は実施医療機関が治験薬キットを 1 つ誤って交付した。本被験者は 20■ 年 ■ 月 ■ 日のベースライン来院時に

眼圧が低く、不適格と判断された。本被験者は治験薬を投与されなかった。1 例は、同意撤回及び有害事象のため、試験を早期に中止した。

表 2.7.6.7-2. Summary of Subject Disposition (Randomized Population)

	All Subjects (N=11) n (%)
Number of Randomized Subjects	11
Study Completion	
Completed	10 (90.9%)
Discontinued	1 (9.1%)
Reason for Subject Discontinuation[1,3]	
Adverse event	1 (100.0%)
Other Diseases(s) Preventing The Subject From Completing The Study	0
Protocol Violation	0
Death	0
Other	1 (100.0%)
Protocol Deviations[2]	
Any Deviations	3 (27.3%)
Any Major Deviation	0
Any Minor Deviation	3 (27.3%)

[1] Percentages are based on the total number of subjects who discontinued the study.
[2] Severities of the deviations were assigned prior to database lock and unmasking. Also, the deviation of inadvertent dispensation of a kit to 1 subject is not accounted for in this table.
[3] The investigator recorded 1 subject as discontinuing for adverse event and other (withdrawal of consent).
Source: 添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.1.1

2.7.6.7.2.2 解析対象集団

安全性解析対象集団には無作為化された 11 例が含まれ、mITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団には試験を完了した 10 例が含まれた（表 2.7.6.7-3）。

表 2.7.6.7-3. Summary of Analysis Populations

	All Subjects (N=11) n (%)
Number of Randomized Subjects	11
Analysis Populations	
Safety	11 (100.0%)
Modified Intent-to-Treat (ITT)	10 (90.9%)
Per Protocol	10 (90.9%)

Source: 添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.1.1

2.7.6.7.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

一対比較試験であるため、人口統計学的特性における投与群間の比較は行わなかった。本試験対象集団は女性が 90.9% (10/11)、平均年齢は 38.6±13.8 歳（範囲 21～56 歳）であった。被験者の大多数の人種は白人（81.8%、9/11）であり、大多数の民族はヒスパニック系もしくはラテン系ではなかった（90.9%、10/11）。虹彩の色は茶色、青、ヘーゼル色の間で同様に分布しており、緑色が 1 例だった。0.02% STN1013900 点眼液を投与された眼は、6 例は左眼、5 例は右眼であった。

隅角検査は、両眼ともグレード3だった2例を除き、すべてグレード4（完全に開いている）だった。角膜厚測定法で測定した中心角膜厚は、平均最小角膜厚は480 μm、平均最大角膜厚は609 μmであった。

表 2.7.6.7-4. Demographic and Baseline Characteristics Randomized Population

	All Subjects (N=11) n (%)
Sex - n (%)	
Female	10 (90.9%)
Male	1 (9.1%)
Age (years)	
n	11
Mean	38.55
SD	13.794
Median	35.00
Range (Min, Max)	(21.0, 56.0)
Age Group (years) - n (%)	
<65	11 (100.0%)
>=65	0
Race - n (%)	
American Indian	0
Asian	0
Black or African American	1 (9.1%)
White	9 (81.8%)
Multiple	0
Other	1 (9.1%)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic or Latino	1 (9.1%)
Not Hispanic or Latino	10 (90.9%)
Eye Color - n (%)	
Blue	3 (27.3%)
Brown	4 (36.4%)
Green	1 (9.1%)
Grey	0
Hazel	3 (27.3%)
Height (cm)	
n	11
Mean	164.35
SD	8.777
Median	162.00
Range (Min, Max)	(152.0, 179.0)
Weight (kg)	
n	11

Confidential

	All Subjects (N=11) n (%)
Mean	77.20
SD	15.736
Median	75.00
Range (Min, Max)	(55.9, 103.0)

Source: 添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.1.3.1

2.7.6.7.2.4 有効性

本試験の STN1013900 投与眼で眼圧下降作用が認められ、ベースライン値から平均で 4.6 mmHg（約 27%）下降し、統計的に高い有意性が認められた。STN1013900 は AHD に対して以下の影響を及ぼした。

- 房水流出機能の増加（ベースラインと比較して約 20%）
- 上強膜静脈圧の低下（ベースラインと比較して約 10%）
- 房水流量の減少（ベースラインと比較して約 15%）
- ぶどう膜強膜流出路を介した房水流出量の増加（ベースラインと比較してわずかな増加、計算値）

プラセボ投与眼の眼圧下降はわずかで（<1 mmHg）、房水動態に対する影響は数値的に小さかった。

表 2.7.6.7-5. Summary of Mean Diurnal Aqueous Humor Dynamic Measures (Manual EVP Method)

Measure	Day	STN1013900		Placebo		STN1013900-Placebo	
		Observed	Change from Baseline	Observed	Change from Baseline	Observed	Change from Baseline
IOP (mmHg)	Day 1	17.01		16.66			
	Day 8	12.41	-4.60***	15.95	-0.71**	-3.54***	-3.89***
Outflow facility (µL/min/mmHg)	Day 1	0.273		0.298			
	Day 8	0.326	0.052*	0.268	-0.031	0.058**	0.083***
EVP (mmHg)	Day 1	7.901		7.831			
	Day 8	7.209	-0.692*	7.486	-0.345	-0.277	-0.347#
Aqueous flow (µL/min)	Day 1	2.525		2.398			
	Day 8	2.133	-0.392#	2.242	-0.156	-0.109	-0.236#
Uveoscleral outflow (µL/min)	Day 1	0.082		-0.179			
	Day 8	0.439	0.357	-0.017	0.162	0.455#	0.195

N=10 for all observations with the exception of outflow facility at 15:00 hours.
#p<0.1, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001
Source: 添付資料 5.3.5.1-5 Tables 14.2.1 (Outflow Facility), 14.2.2 (IOP), 14.2.3.2 (EVP), 14.2.4 (Aqueous Flow), 14.2.5.2 (Uveoscleral Flow)

2.7.6.7.2.5 安全性

- 安全性解析対象集団の被験者 11 例すべてに、治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) が報告された。

- すべての TEAE が眼に関するもので、STN1013900 投与眼で報告された。対側のプラセボ投与眼では TEAE の報告はなかった。
- TEAE が報告された被験者 11 例のうち、重症度は 10 例（90.9%）で軽度であった（結膜充血）。
- 重篤な TEAE を報告した被験者はいなかった。
- TEAE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.7-6. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Safety Population

	All Subjects N=11 n (%)
Number of TEAEs	14
Number of Subjects with at least one TEAE	11 (100.0%)
Number of Ocular TEAEs	14
Number of Subjects with at least one Ocular TEAE	11 (100.0%)
Number of Subjects with at least one Ocular TEAE in STN1013900	11 (100.0%)
Number of Subjects with at least one Ocular TEAE in Placebo	0
Number of Non-Ocular TEAEs	0
Number of Subjects with at least one Non-Ocular TEAE	0
Number of Serious TEAEs	0
Number of Subjects with any Serious TEAE	0
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Relationship[1]	
Not Related	0
Related	11 (100.0%)
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity[2]	
Mild	10 (90.9%)
Moderate	1 (9.1%)
Severe	0
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Early Discontinuation	0
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Death	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

Note: Percentages are based on the total number of Safety subjects (N).

1. If a subject experienced more than one adverse event, the subject is counted only once for the mamixum relationship to study drug. Related AEs consist of AEs scored as Possibly Related or Related to study medication and Not Related AEs consist of AEs scored as Not Related or Unlikely Related to study medication. AEs with missing relationships are counted as related.
2. If a subject experienced more than one adverse event, the subject is counted only once for the maximum severity. AEs with missing severities are counted as Severe.

Source: 添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.3.1.1

表 2.7.6.7-7. Ocular Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Safety Population

	All Subjects (N=11)	
System Organ Class Preferred Term	STN1013900 (N=11)	Placebo (N=11)
Any Ocular Treatment-Emergent Adverse Event	11 (100.0%)	0
Eye Disorders	11 (100.0%)	0
Conjunctival Hyperaemia	11 (100.0%)	0
Dry Eye	1 (9.1%)	0
Eye Pruritus	1 (9.1%)	0

Note: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19.0.
Percentages are based on the total number of Safety subjects (N). Subjects having more than one AE within a SOC are only counted once for that SOC.
Subjects having more than one AE within a PT are counted only once for that PT. SOCs and PTs within a SOC are listed in order of descending frequency of number of subjects.
Source: 添付資料 5.3.5.1-5 Table 14.3.1.3

2.7.6.7.2.6 結論

健康被験者を対象とした本試験で 0.02% STN1013900 点眼液を 1 日 1 回投与したとき、非臨床試験で既に報告されている複数の作用機序（線維柱帯を介した房水流出機能の増加、房水産生量の減少及び強膜上静脈圧の低下）を介して眼圧が下降した。ぶどう膜強膜流出路を介した房水流出量増加の所見については、さらなる検討が必要である。

2.7.6.8 外国第Ⅱ相試験（AR-13324-CS204）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-6

治験の標題: 24 時間にわたる日常生活での 0.02% STN1013900 点眼液による夜間眼圧及び日中眼圧の下降作用を評価する、二重遮蔽、無作為化、プラセボ対照試験	
治験責任医師: [redacted]	
治験実施施設: [redacted]	
医学専門家: 該当なし	
公表文献: 該当なし	
治験期間: 2016 年 9 月 2 日～9 日	開発のフェーズ: 第Ⅱ相

2.7.6.8.1 治験方法の概略

2.7.6.8.1.1 目的

(1) 主要目的

0.02% STN1013900 点眼液による 24 時間にわたる眼圧下降作用を評価する

(2) 副次目的

STN1013900 の眼局所及び全身安全性を評価する

2.7.6.8.1.2 治験方法

本試験は、18 歳以上の両眼の開放隅角緑内障 (OAG) 又は高眼圧症 (OHT) 患者を対象に、0.02% STN1013900 点眼液 (STN1013900) と STN1013900 点眼液の基剤（基剤）を 1 日 1 回夜（20:00～22:00）に投与したときの夜間及び日中眼圧の下降作用を比較する、二重遮蔽、無作為化、単施設、プラセボ対照試験であった。本試験への参加に同意した被験者はスクリーニング来院時に評価を受け、眼圧下降薬を使用している被験者は適格性確認来院の前に規定の期間（薬剤に応じて 5 日間～4 週間）休薬した。来院は、スクリーニング来院、適格性確認来院、24 時間のベースライン来院（1 日目）及び 24 時間の投与来院（8 日目）であった。適格性確認来院は、1 日目の 2～7 日前の 12:00～16:00 の間に実施した。適格性の要件を引き続き満たした被験者は、1 日目の午後から治験実施医療機関に入院した。1 日目の 15:00 から 2 日目の 12:00 までの間の複数の時点で被験者を評価した。2 日目の来院終了時点で、被験者は 0.02% STN1013900 群又は基剤群に 2:1 の比で無作為に割付けられた。その後、被験者は、7 日目まで 20:00～22:00 の間に 1 日 1 回、割付けられた治験薬を各眼に 1 滴ずつ点眼するよう指示され、治験実施医療機関から退院した。8 日目の 15:00 の来院の 1 時間以上前に被験者を治験実施医療機関に再入院させ、8 日目の 15:00 から 9 日目の 12:00 までの間の複数時点で評価を行った。なお、最終投与は 8 日目の 20:00～22:00 の間に治験担当者が実施した。すべての被験者が 9 日目に治験実施医療機関を退院し、試験を完了した。

2.7.6.8.1.3 被験者数

12 例（0.02% STN1013900 群 8 例、基剤群 4 例）

2.7.6.8.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象被験者

18 歳以上の両眼の開放隅角緑内障 (OAG) 又は高眼圧症 (OHT) 患者

(2) 選択基準

- 18 歳以上
- 両眼の OAG 又は OHT の診断（片眼の OAG 及び対側眼の OHT は許容される）
- 適格性確認来院時に、未投薬時（休薬後）の片眼又は両眼の眼圧 (IOP) が 17 mmHg 超かつ両眼が 30 mmHg 未満
- 各眼の Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) による矯正視力が+1.0 logMAR（スネレン視力表で 20/200 に相当）以上
- 同意文書に署名し、試験の指示に従う能力とその意思があること

(3) 除外基準

眼科の基準：

- 緑内障：偽落屑又は色素散乱の病態、閉塞隅角の既往又は狭隅角

  注：レーザー周辺虹彩切開術歴は不可とした
- 適格性確認来院時の眼圧が 30 mmHg 以上
- スクリーニング前 30 日以内に 2 剤以上の眼圧下降薬の使用

  注：固定用量配合剤は 2 剤とカウントする

- 被験製剤のいずれかの成分又は眼の検査中に日常的に使用される薬剤（局所麻酔薬等）に対する既知の過敏症

  注：被験者が STN1013900 を評価する試験に参加し、治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) の重症度が中等度又は重度で、治験薬と関連する可能性が高いと判断された場合、当該被験者を本試験に登録してはならない

- 緑内障眼内手術歴又は緑内障レーザー手術歴
- 屈折矯正手術歴（放射状角膜切開、屈折矯正角膜切開、LASIK 等）
- スクリーニング前 6 ヵ月以内の眼外傷、又はスクリーニング前 3 ヵ月以内の眼手術若しくはレーザー治療
- スクリーニング時の眼感染、炎症、臨床的に重大な眼瞼炎若しくは結膜炎のエビデンス、又は単純ヘルペス角膜炎の既往歴
- スクリーニング前 30 日以内の種類を問わない眼科用薬の使用。ただし以下は除外される

  (a) 眼圧下降薬（規定のスケジュールに従って休薬すること）

  (b) 眼瞼スクラブ（スクリーニング前に使用してもよいが、スクリーニング後には使用してはならない）

  (c) 眼乾燥用の潤滑点眼薬（試験期間を通して使用可能）

  (d) 血管収縮薬を含有しない非ステロイド性アレルギー点眼薬

- 試験に支障をきたす可能性のある臨床的に重大な眼疾患（例、角膜浮腫、ぶどう膜炎、重度の乾性角結膜炎等）、緑内障による障害が重度なために眼圧下降薬の 1 ヵ月の休薬は治験責任医師により安全ではないと判断された被験者、陥凹乳頭径比 0.8 以上又は治験責任医師により重度の視野欠損と判断された被験者を含む
- スクリーニング時点で眼の中心角膜厚が 620 μm を超える
- いずれかの眼の信頼できる圧平眼圧計の使用を妨げる何らかの異常

全身性の基準：

- 睡眠障害又は不規則な睡眠スケジュール（治験責任医師の判断による）
- スクリーニング来院前 30 日以内に処方薬又は一般用医薬品の睡眠薬の使用
- 最近実施された臨床検査における臨床的に重大な異常
- 試験に支障を来す可能性のある臨床的に重大な全身疾患（例、コントロール不良の糖尿病、重症筋無力症、肝障害、腎障害、内分泌障害又は心血管障害等）
- スクリーニング前 30 日以内の何らかの介入試験への参加
- スクリーニング前 30 日以内又は予想される試験期間中に眼圧及び／又は視野に大きな影響を及ぼす可能性がある全身薬の変更
- 妊娠中、授乳中、妊娠を計画中、又は医学的に許容可能な避妊法を使用していない妊娠可能な女性。成人女性は、閉経後 1 年以上経過している場合又は不妊手術後 3 ヵ月以上経過している場合を除き、妊娠可能とみなす。妊娠可能なすべての女性は、スクリーニング時の尿妊娠検査が陰性でなければならず、本試験期間中に妊娠する意図があってはならない

2.7.6.8.1.5　　投与方法

(1)　治験製剤

0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：242811

STN1013900 プラセボ点眼液：ロット番号：230271

(2) 用法・用量

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

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

(3) 投与期間

7 日間

2.7.6.8.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1. Schedule of Events

	Screening	Qualification	Day 1[1]/Day 2[2] (2-7 days after Qualification)								Day 8[1]/Day 9[2] (Exit)							
00 Hours (24-hour clock)	-	12 to 16	**15**	**18**	**21**	**00**	**03**	**06**	**09**	**12**	**15**	**18**	**21**	**00**	**03**	**06**	**09**	**12**
Informed Consent/ Demography/Washout[3]	X																	
Inclusion/Exclusion	X	X	X															
Medical/Ophthalmic History/ Concomitant Medications	X	X	X								X							
Heart Rate/Blood Pressure	X	X	X								X							
Symptoms/Adverse Events[4]	X	X	X							X	X							X
Urine Pregnancy Test	X	X	X								X							X
Visual Acuity (ETDRS)	X	X	X								X							
Intraocular Pressure	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biomicroscopy	X	X	X								X							
Gonioscopy &Visual Fields[5]	X																	
Pachymetry[6]	X																	
Ophthalmoscopy (dilated)	X																	X
Dispense Study Drug										X								
Administer Study Drug[7]																		
Collect Study Drug											X							

1. Subjects were to check into the study center at least one hour before the 16:00 hour visit
2. Subjects checked out of the study center after all procedures had been completed
3. If needed, washout of previous medications were as follows: Ocular hypotensive medications: prostaglandins, β-adrenoceptor antagonists (4 weeks); adrenergic agonists (including α-agonists such as brimonidine and apraclonidine) (2 weeks); muscarinic agonists (eg, pilocarpine) and carbonic anhydrase inhibitors (topical or oral) (5 days). Subjects were instructed as to when medication should be discontinued to comply with washout specifications
4. Subjects were queried at each visit, "How are you feeling?" TEAEs were recorded beginning after Day 2 (first PM dosing) and were to be documented on the adverse event form. Additional symptoms reported after screening and before randomization were documented on the medical history form

Confidential

5. Visual fields and gonioscopy may have been taken up to 3 months prior to randomization
6. Pachymetry were taken at screening or within 1 week of screening
7. Approximately 15 minutes after 21:00 hours IOP measurement

Confidential

2.7.6.8.1.7　　併用禁止薬及び併用禁止療法

スクリーニングの 30 日前から治験期間中、どの時点においても眼圧及び/又は視野に重大な影響を及ぼす可能性のある全身性薬剤の使用は変更しないこととした。治験期間中に関連する薬剤（ブランド、用量、又はレジメン）を変更する必要があると予想される被験者は登録しないこととした。

被験者はスクリーニング来院後のどの時点においても眼瞼洗浄液の使用を禁止された。ドライアイ管理のための潤滑点眼薬の使用と、血管収縮薬を含まない非ステロイド性アレルギー点眼薬の使用は、治験期間中許可された。

治験期間中のコンタクトレンズの装用は許可されていたが、被験者は治験薬の点眼の少なくとも 30 分前にはコンタクトレンズを外し、点眼後 30 分まで装用しないこととした。

被験者は、スクリーニングの 30 日前からいかなる種類の眼科用薬剤の使用も禁止された。ただし、以下のものは除くこととした：

- 眼圧下降薬（必要に応じてウォッシュアウトする必要あり）
- 眼瞼洗浄液（スクリーニング前に併用可能だが、スクリーニング後は併用禁止）
- ドライアイ用の潤滑点眼薬（治験期間中は併用可能）
- 血管収縮薬を含まない非ステロイド性アレルギー点眼薬（治験期間中は併用可能）

2.7.6.8.1.8　　評価項目

(1)　有効性評価項目

1)　主要評価項目

主要有効性評価項目は、8 日目／9 日目の夜間平均眼圧（夜間 4 時点の平均値と定義：21:00、0:00、3:00 及び 6:00）のベースラインからの平均変化量であった。試験期間を通じてパーキンス眼圧計を用いて眼圧 (IOP) を測定した。

2)　副次評価項目

副次的有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 8 日目の平均日中眼圧（日中 4 時点の平均値と定義：9:00、12:00、15:00、18:00）のベースラインからの平均変化量
- 8 日目／9 日目の 24 時間平均眼圧のベースラインからの平均変化量（全 8 時点の平均値と定義）
- 8 日目／9 日目の投与後の各時点における眼圧のベースラインからの平均変化量
- 8 日目／9 日目の投与後の各時点の平均眼圧
- STN1013900 投与群内における夜間眼圧のベースラインからの平均変化量と日中眼圧のベースラインからの平均変化量の差

(2)　安全性評価項目

以下の安全性パラメータを評価した。

- 有害事象
- 眼の徴候及び症状
- ETDRS による最高矯正視力

- 角膜上皮、眼球及び下結膜、水晶体の評価を含む前眼部の細隙灯顕微鏡検査（フルオレセイン染色を使用）
- 中心角膜厚（適格性確認のためスクリーニング時のみ測定）
- 散瞳下眼底検査
- 心拍数及び血圧
- 視野（無作為化前に評価）

2.7.6.8.1.9 統計手法

(1) 解析対象集団

1) ITT 解析対象集団

ITT 解析対象集団には、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての無作為化された被験者が含まれた。ITT 解析対象集団の被験者は、被験者が実際に受けた投与が計画された投与と異なっていたとしても、割り当てられた無作為化された投与に従って解析された（つまり、無作為化又は誤調剤が発生した場合、ITT 解析対象集団の被験者は無作為化されたものとして解析された）。ITT 解析対象集団は、主要な解析対象集団として使用された。

2) PP 解析対象集団

PP 解析対象集団には、試験の主要結果に重大な影響を及ぼす可能性のあるようなプロトコルからの逸脱がなかった ITT 解析対象集団の被験者が含まれた。PP 解析対象集団は、実際に受けた投与ごとの被験者に対する副次的な有効性解析として使用された。試験の選択又は除外基準、試験の実施、被験者の管理、又は被験者の評価に関連する重要なプロトコルの逸脱は、開錠する前に特定された。

3) 安全性解析対象集団

少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者が安全性解析対象集団に含まれた。これらの被験者は、実際に受けた投与が計画された投与と異なっていたとしても、実際に受けた投与に従って解析された（つまり、無作為化又は誤調剤が発生した場合、安全性解析対象集団の被験者は投与を受けたものとして解析された）。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群別並びに全体にまとめられ、無作為化集団についてリスト化された。

(3) 有効性

有効性の主解析は ITT 解析対象集団を対象に実施し、副次的解析は PP 解析対象集団を対象に実施した。

1) 主要評価項目

主要有効性評価項目は、8 日目／9 日目の夜間平均眼圧（夜間 4 時点の平均値と定義：21:00、0:00、3:00 及び 6:00）のベースラインからの平均変化量であった。各時点で、各眼の眼圧を 2 回連続で測定した。

各投与群内における夜間平均眼圧のベースラインからの平均変化量は、平均変化量の 1 標本 t 検定及び 90%t 分布信頼区間を用いて検定した。また、不等分散の Satterthwaite 近似を使い、2 投

与群間（STN1013900−基剤）の夜間平均眼圧値の差の 2 標本 t 検定及び 90%t 分布信頼区間を用いて、STN1013900 群と基剤群の間の主要な統計的比較を行った。副次的な投与群間の比較には Wilcoxon の符号付き順位検定を用い、投与群内のベースラインからの変化量には Wilcoxon の順位和検定を用いた。

2） 副次評価項目

主要有効性解析と同様に、平均日中眼圧、24 時間平均眼圧及び投与後の各時点の平均眼圧のベースラインからの平均変化量について、それぞれの平均値の 1 標本 t 検定及び 90%t 分布信頼区間を用いて検定した。また、不等分散に関する Satterthwaite 近似を使い、平均日中眼圧、24 時間平均眼圧、及び投与後の各時点の平均眼圧（STN1013900−基剤）について投与間の差の 2 標本 t 検定及び 90%t 分布信頼区間を用いて、STN1013900 群と基剤群を比較した。

夜間眼圧のベースラインからの平均変化量と日中眼圧のベースラインのからの平均変化量との差を STN1013900 投与群内で解析するため、夜間平均眼圧又は平均日中眼圧のいずれかがベースラインと比較して 2 mmHg 以上下降した被験者のみを解析対象とした。投与群間の副次的な比較には Wilcoxon 順位和検定を用い、投与群内のベースラインからの変化量には Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。

各来院日及び各時点における眼圧測定値の被験者別の一覧も示した。

（4） 安全性

すべての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。

2.7.6.8.2 結果の要約

2.7.6.8.2.1 症例の内訳

被験者の無作為化、解析対象集団、試験の完了、試験中止は、無作為化されたすべての被験者について要約され、リスト化された（表 2.7.6.8-2）。要約表には、ITT 解析対象集団については無作為化投与群別に、PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団については実際の投与群別に、無作為化されて解析対象集団に含められた被験者数が含まれている。本試験では、集団は同一であった。また、試験を完了した被験者並びに中止した被験者の数も含まれる。試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.8-2. Summary of Subject Disposition (Population: ITT[1])

	STN1013900	Vehicle	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of randomized subjects	**8**	**4**	**12**
Analysis populations [2]			
Safety	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)
Intent to Treat (ITT)	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)
Per Protocol (PP)	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)
Study Completion			
Completed	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)
Discontinued	0	0	0

	STN1013900	Vehicle	Total
Missing	0	0	0
Reasons for Subject Discontinuation [3]			
Adverse Event	0	0	0
Withdrawal of Consent	0	0	0
Non-Compliant	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Disallowed Concurrent Medication	0	0	0
Investigator Decision	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	0	0
Protocol Deviations [4]			
Any Deviations	0	0	0
Major Deviations	0	0	0
Minor Deviations	0	0	0

Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group.
1 ITT and PP populations were identical. All planned analyses for separate ITT and PP populations were conducted and provided in Section 14. Within-text Tables will be for the ITT population only.
2 For the treatment assignments, ITT uses as-Randomized; Safety and PP use as-Treated.
3 Percentages are based on the total number of discontinuations.
4 Magnitude of the deviations were assigned by the Sponsor in writing prior to database lock and unmasking. Deviations are summarized as-treated.
Source: 添付資料 5.3.5.1-6 Table 14.1.2.1

2.7.6.8.2.2 解析対象集団

有効性の解析は、主に ITT 解析対象集団に対して、次に PP 解析対象集団に対して実施した。解析の結果、ITT 解析対象集団と PP 解析対象集団は同一であったため、本文中の表と図はすべて ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団の代表として ITT 解析対象集団について提示した。解析対象集団の要約は表 2.7.6.8-2 に含まれる。

2.7.6.8.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性の概要は表 2.7.6.8-3 に要約された。本試験では、男性 (6/12) と女性 (6/12) が同数で両投与群に分布しており、平均年齢は 64.4 (± 8.58) 歳 (範囲 47～75 歳) であった。全体的に、65 歳以上 (66.7%) の被験者が 65 歳未満 (33.3%) の被験者より多く、黒人又はアフリカ系アメリカ人 (75.0%) の被験者の割合が他の民族 (25.0%) の被験者より高かった。主な虹彩の色は茶色/黒 (100%) であった。本試験に登録された被験者はいずれも OAG 又は OHT に対して過去にプロスタグランジンで治療したことがなく、2 例はスクリーニング時に未治療であった。過去に眼圧下降療法を受けていた 10 例の現在の平均治療期間は 62.1 週間であった。眼のベースライン特性（中心角膜厚、視野、C/D 比）は、投与群間、及び試験眼と対側眼で、類似していた（表 2.7.6.8-3）。

表 2.7.6.8-3. Demographics and Baseline Characteristics (Population: ITT[1])

	STN1013900	Vehicle	Total
	n = 8	n = 4	n = 12
Study Eye Diagnosis, n (%)			
Ocular Hypertension	0	1 (25.0)	1 (8.3)
Open-angle Glaucoma	8 (100.0)	3 (75.0)	11 (91.7)
Age (years)			
N	8	4	12
Mean	64.4	64.5	64.4
SD	10.23	5.07	8.58
Median	66.0	66.5	66.5
Range (min, max)	(47, 75)	(57, 68)	(47, 75)
Age (years) n (% [2])			
<65	3 (37.5)	1 (25.0)	4 (33.3)
≥65	5 (62.5)	3 (75.0)	8 (66.7)
Gender (n, % [2])			
Male	4 (50.0)	2 (50.0)	6 (50.0)
Female	4 (50.0)	2 (50.0)	6 (50.0)
Race (n, % [2])			
Asian	0	0	0
Black or African American	6 (75.0)	3 (75.0)	9 (75.0)
Native American	0	0	0
White	2 (25.0)	1 (25.0)	3 (25.0)
Multiple	0	0	0
Other	0	0	0
Ethnicity n (% [2])			
Hispanic or Latino	1 (12.5)	1 (25.0)	2 (16.7)
Not Hispanic or Latino	7 (87.5)	3 (75.0)	10 (83.3)
Iris Color, Study Eye - n (% [2])			
Blue/grey/green	0	0	0
Brown/black	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)
Hazel	0	0	0
Other	0	0	0
Time Since Current Diagnosis (Weeks)			
N	8	4	12
Mean	356.4	447.8	386.8
SD	342.39	265.05	309.49
Median	226.0	449.5	329.0

	STN1013900	Vehicle	Total
	n = 8	n = 4	n = 12
Range (min, max)	(28, 862)	(126, 766)	(28, 862)
Prior Hypotensive Therapy, n, (% [2])			
Combination Therapy	1 (12.5)	2 (50.0)	3 (25.0)
Prostaglandins (monotherapy)	0	0	0
Other (monotherapy)	5 (62.5)	2 (50.0)	7 (58.3)
No Prior Therapy	2 (25.0)	0	2 (16.7)
Prior Hypotensive Therapy, n, (% [2])			
Prior prostaglandin therapy	0	0	0
No prior prostaglandin therapy	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)
Time On Current Hypotensive Therapy (Weeks)			
N	6	4	10
Mean	71.3	48.3	62.1
SD	141.95	50.91	110.45
Median	13.5	27.5	22.5
Range (min, max)	(1, 360)	(14, 124)	(1, 360)
IOP (mmHg) at Screening - Study Eye			
N	8	4	12
Mean	18.50	17.00	18.00
SD	2.88	2.83	2.83
Median	17.50	16.00	16.50
Range (min, max)	(16.00, 23.00)	(15.00, 21.00)	(15.00, 23.00)
Mean Nocturnal IOP (mmHg) on Day 1/Day 2 – Study Eye			
N	8	4	12
Mean	22.84	23.56	23.08
SD	2.21	1.94	2.07
Median	22.38	23.88	22.50
Range (min, max)	(20.75, 26.50)	(21.00, 25.50)	(20.75, 26.50)
Mean Diurnal IOP (mmHg) on Day 1 - Study Eye			
N	8	4	12
Mean	22.03	22.31	22.13
SD	2.05	0.94	1.71
Median	21.25	22.25	21.50
Range (min, max)	(19.50, 25.00)	(21.50, 23.25)	(19.50, 25.00)
Mean 24-Hour IOP (mmHg) on Day 1/Day 2 – Study Eye			

Confidential

	STN1013900	Vehicle	Total
	n = 8	n = 4	n = 12
N	8	4	12
Mean	22.44	22.94	22.60
SD	2.08	1.28	1.81
Median	21.88	23.06	22.31
Range (min, max)	(20.25, 25.63)	(21.25, 24.38)	(20.25, 25.63)
Central Corneal Thickness (µm) – Study Eye			
N	8	4	12
Mean	539.63	541.63	540.29
SD	30.59	31.34	29.40
Median	540.50	545.00	540.50
Range (min, max)	(502.0, 581.0)	(501.5, 575.0)	(501.5, 581.0)
Central Corneal Thickness (µm) – Fellow Eye			
N	8	4	12
Mean	540.63	542.13	541.13
SD	30.14	27.50	28.014
Median	547.00	545.75	547.00
Range (min, max)	(494.5, 584.0)	(507.0, 570.0)	(494.5, 584.0)
Cup to Disc Ratio – Study Eye			
N	8	4	12
Mean	0.55	0.55	0.55
SD	0.076	0.058	0.067
Median	0.60	0.55	0.60
Range (min, max)	(0.40, 0.60)	(0.50, 0.60)	(0.40, 0.60)
Cup to Disc Ratio – Fellow Eye			
N	8	4	12
Mean	0.55	0.55	0.55
SD	0.076	0.058	0.067
Median	0.60	0.55	0.60
Range (min, max)	(0.40, 0.60)	(0.50, 0.60)	(0.40, 0.60)
Visual Field Mean Deviation (dB) - Study Eye			
N	8	4	12
Mean	-1.40	0.90	-0.64
SD	3.42	1.42	3.04
Median	-0.15	0.56	0.10
Range (min, max)	(-8.80, 1.21)	(-0.36, 2.82)	(-8.80, 2.82)
Visual Field Mean Deviation (dB) – Fellow Eye			
N	8	4	12

	STN1013900	Vehicle	Total
	n = 8	n = 4	n = 12
Mean	-1.21	-0.95	-1.12
SD	2.66	5.97	3.78
Median	-0.92	1.18	-0.25
Range (min, max)	(-7.45, 0.90)	(-9.73, 3.59)	(-9.73, 3.59)

1. ITT and PP populations were identical.
2. Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.

Source: 添付資料 5.3.5.1-6 Table 14.1.1

2.7.6.8.2.4 有効性

(1) 主要評価項目

7 日間の投与後、0.02% STN1013900 点眼液は、夜間平均眼圧（21:00、0:00、3:00、6:00 の 4 時点の平均）のベースラインから 3.47 mmHg の下降が示され、統計的に有意な平均変化量が認められた (p<0.0001)。本試験の主要有効性評価項目を満たした。一方、基剤群では、夜間平均眼圧の下降は 0.38 mmHg であった。

表 2.7.6.8-4. Actual and Mean change from Baseline in Nocturnal, Diurnal and 24 hour IOP (mmHg) in the Study Eye: ITT Population – All Subjects

Treatment Group (n)	STN1013900 n = 8		Vehicle n = 4	
IOP (mmHg)	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
Visit 3 (Day 1/Day 2) – Baseline Nocturnal Mean[1]				
N	8		4	
Mean	22.84		23.56	
SD	2.21		1.94	
Median	22.38		23.88	
Min, Max	20.8, 26.5		21.0, 25.5	
Difference from Vehicle[2] 90% 2-sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-0.72 (-3.08, 1.65) 0.5824 0.6192			
Diurnal Mean[3]				
N	8		4	
Mean	22.03		22.31	
SD	2.05		0.94	
Median	21.25		22.25	
Min, Max	19.5, 25.0		21.5, 23.3	
Difference from Vehicle[2] 90% 2-sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-0.28 (-1.85, 1.28) 0.7514 0.5088			
24-Hour Mean[4]				
N	8		4	
Mean	22.44		22.94	
SD	2.08		1.29	
Median	21.88		23.06	
Min, Max	20.3, 25.6		21.3, 24.4	

Confidential

Treatment Group (n)	STN1013900 n = 8		Vehicle n = 4	
IOP (mmHg)	**Actual**	**Change from Baseline**	**Actual**	**Change from Baseline**
Difference from Vehicle[2] 90% 2-sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-0.50 (-2.29, 1.29) 0.6210 0.4600			
Diurnal Mean-Nocturnal Mean				
N	8		4	
Mean	-0.81		-1.25	
SD	0.88		1.65	
Median	-1.13		-1.25	
Min, Max	-1.8, 1.0		-3.0, 0.5	
Difference from Vehicle[2] 90% 2-sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	0.44 (-1.45, 2.33) 0.6159 0.7396			
Visit 4 (Day 8/Day 9) **Nocturnal Mean[1]**				
N	8	8	4	4
Mean	19.38	-3.47	23.19	-0.38
SD	2.86	1.08	1.95	0.78
Median	18.38	-3.50	23.25	-0.13
Min, Max	17.0, 25.3	-4.8, -1.3	20.8, 25.5	-1.5, 0.3
Difference from Baseline[5] 90% 2-sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-3.47 (-4.19, -2.74) <0.0001**** 0.0078***		-0.38 (-1.29, 0.54) 0.4058 0.7500
Difference from Vehicle[2] 90% 2-sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-3.81 (-6.40, -1.22) 0.0248** 0.0763*	-3.09 (-4.10, -2.08) 0.0004**** 0.0310**		
Diurnal Mean[3]				
N	8	8	4	4
Mean	18.53	-3.50	21.38	-0.94
SD	2.40	1.79	0.88	0.13
Median	17.75	-3.25	21.38	-1.00
Min, Max	15.8, 23.3	-5.8, -1.0	20.5, 22.3	-1.0, -0.8
Difference from Baseline[5] 90% 2 sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-3.50 (-4.70, -2.30) 0.0009**** 0.0078***		-0.94 (-1.08, -0.79) 0.0006**** 0.1250
Difference from Vehicle[2] 90% 2-sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-2.84 (-4.58, -1.11) 0.0144** 0.0763*	-2.56 (-3.76, -1.36) 0.0048*** 0.0340**		
24-hour Mean[4]				
N	8	8	4	4
Mean	18.95	-3.48	22.28	-0.66
SD	2.58	1.36	1.34	0.40
Median	18.13	-3.31	22.25	-0.50
Min, Max	16.4, 24.3	-5.3, -1.4	20.8, 23.9	-1.3, -0.4
Difference from Baseline[5] 90% 2-sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-3.48 (-4.40, -2.57) 0.0002**** 0.0078***		-0.66 (-1.13, -0.19) 0.0464** 0.1250
Difference from Vehicle[2] 90% 2-sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-3.33 (-5.38, -1.28) 0.0149** 0.0767*	-2.83 (-3.78, -1.87) 0.0004**** 0.0231**		
Diurnal Mean-Nocturnal Mean				
N	8	8	4	4

Confidential

Treatment Group (n)	STN1013900 n = 8		Vehicle n = 4	
IOP (mmHg)	**Actual**	**Change from Baseline**	**Actual**	**Change from Baseline**
Mean	-0.84	-0.03	-1.81	-0.56
SD	1.17	1.15	1.41	0.77
Median	-1.00	-0.38	-2.00	-0.75
Min, Max	-2.3, 1.0	-1.3, 2.3	-3.3, 0.0	-1.3, 0.5
Difference from Baseline[5] 90% 2-sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-0.03 (-0.08, 0.74) 0.9410 0.7344		-0.56 (-1.47, 0.35) 0.2420 0.3750
Difference from Vehicle[2] 90% 2-sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	0.97 (-0.66, 2.60) 0.2865 0.2587	0.53 (-0.50, 1.57) 0.3699 0.4577		

*p-value <0.10; **p-value < 0.05; ***p-value < 0.01; ****p-value < 0.001.

1. Nocturnal mean is defined as the mean of the four nocturnal time points: 21:00, 00:00, 03:00, and 06:00 hour.
2. Difference from Vehicle: two-sided CIs and p-values are computed by comparing indicated mean IOP of STN1013900 vs mean IOP of Vehicle. The Satterthwaite approximation for unequal variance was used to obtain the p-value for the 2-sample t-test.
3. Diurnal mean is defined as the mean of the four diurnal time points: 09:00, 12:00, 15:00, and 18:00 hour.
4. 24-Hour mean is defined as the mean of all eight time points.
5. Difference from baseline is (Visit Value - Baseline Value) and is tested against 0 within treatment with the indicated test.

Source: 添付資料 5.3.5.1-6 Table 14.2.1.1, Table 14.2.1.3, Table 14.2.2.1

表 2.7.6.8-5. Actual and Change from Baseline Treatment Comparisons in Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Visit and Time Point ITT Population – All Subjects

Treatment Group (n)	STN1013900 n = 8		Vehicle n = 4	
	Actual	**Change from Baseline**	**Actual**	**Change from Baseline**
V1: Screening				
n	8		4	
Mean	18.50		17.00	
SD	2.878		2.828	
Median	17.50		16.00	
Min	16.0		15.0	
Max	23.0		21.0	
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	1.50 (-1.87, 4.87) 0.4213 0.3579			
V2: Qualification				
n	8		4	
Mean	22.00		24.25	
SD	2.563		1.258	
Median	21.50		24.00	
Min	18.0		23.0	
Max	27.0		26.0	
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-2.25 (-4.25, -0.25) 0.0688* 0.0973*			
V3: Day 1, 15:00 Hours				
n	8		4	
Mean	22.50		22.00	
SD	2.000		1.826	
Median	22.00		22.00	
Min	20.0		20.0	
Max	25.0		24.0	

Confidential

Treatment Group (n)	STN1013900 n = 8		Vehicle n = 4	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	0.50 (-1.70, 2.70) 0.6787 0.7360			
V3: Day 1, 18:00 Hours				
n	8		4	
Mean	21.00		22.00	
SD	2.563		1.414	
Median	20.50		22.50	
Min	17.0		20.0	
Max	25.0		23.0	
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-1.00 (-3.09, 1.09) 0.4053 0.5545			
V3: Day 1, 21:00 Hours				
n	8		4	
Mean	21.13		21.00	
SD	2.642		2.160	
Median	21.00		20.50	
Min	18.0		19.0	
Max	26.0		24.0	
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	0.13 (-2.56, 2.81) 0.9326 >0.9999			
V3: Day 2, 00:00 Hours				
n	8		4	
Mean	23.00		23.75	
SD	2.777		4.031	
Median	22.00		24.00	
Min	20.0		19.0	
Max	28.0		28.0	
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-0.75 (-5.39, 3.89) 0.7531 0.8012			
V3: Day 2, 03:00 Hours				
n	8		4	
Mean	24.00		24.75	
SD	3.295		2.630	
Median	23.00		25.50	
Min	20.0		21.0	
Max	29.0		27.0	
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-0.75 (-4.04, 2.54) 0.6813 0.6777			
V3: Day 2, 06:00 Hours				
n	8		4	
Mean	23.25		24.75	
SD	2.816		2.500	
Median	22.50		24.50	
Min	19.0		22.0	
Max	27.0		28.0	

Confidential

Treatment Group (n)	STN1013900 n = 8		Vehicle n = 4	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-1.50 (-4.54, 1.54) 0.3799 0.4569			
V3: Day 2, 09:00 Hours				
n	8		4	
Mean	23.25		23.00	
SD	2.121		0.816	
Median	22.50		23.00	
Min	21.0		22.0	
Max	27.0		24.0	
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	0.25 (-1.30, 1.80) 0.7758 0.7313			
V3: Day 2, 12:00 Hours				
n	8		4	
Mean	21.38		22.25	
SD	2.264		0.957	
Median	20.50		22.50	
Min	19.0		21.0	
Max	26.0		23.0	
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-0.88 (-2.57, 0.82) 0.3704 0.2850			
V4: Day 8, 15:00 Hours				
n	8	8	4	4
Mean	19.00	-3.50	20.50	-1.50
SD	2.619	2.390	1.291	1.291
Median	19.00	-3.50	20.50	-1.50
Min	16.0	-6.0	19.0	-3.0
Max	24.0	0.0	22.0	0.0
Difference from Baseline[2] 90% 2-Sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-3.50 (-5.10, -1.90) 0.0043*** 0.0156**		-1.50 (-3.02, 0.02) 0.1027 0.2500
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-1.50 (-3.55, 0.55) 0.2135 0.2197	-2.00 (-3.93, -0.07) 0.0901* 0.2228		
V4: Day 8, 18:00 Hours				
n	8	8	4	4
Mean	18.13	-2.88	22.25	0.25
SD	2.949	1.959	1.500	0.500
Median	17.00	-3.00	23.00	0.00
Min	16.0	-6.0	20.0	0.0
Max	25.0	0.0	23.0	1.0
Difference from Baseline[2] 90% 2-Sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-2.88 (-4.19, -1.56) 0.0043*** 0.0156**		0.25 (-0.34, 0.84) 0.3910 >0.9999
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-4.13 (-6.45, -1.80) 0.0094*** 0.0727*	-3.13 (-4.48, -1.77) 0.0024*** 0.0327**		
V4: Day 8, 21:00 Hours				
n	8	8	4	4

Confidential

Treatment Group (n)	STN1013900 n = 8		Vehicle n = 4	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
Mean	17.38	-3.75	20.75	-0.25
SD	2.774	2.550	2.062	0.957
Median	17.00	-3.00	21.00	-0.50
Min	14.0	-9.0	18.0	-1.0
Max	23.0	0.0	23.0	1.0
Difference from Baseline[2] 90% 2-Sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-3.75 (-5.46, -2.04) 0.0042*** 0.0156**		-0.25 (-1.38, 0.88) 0.6376 >0.9999
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-3.38 (-6.02, -0.73) 0.0449** 0.1000*	-3.50 (-5.36, -1.64) 0.0067*** 0.0454**		
V4: Day 9, 00:00 Hours				
n	8	8	4	4
Mean	18.63	-4.38	23.25	-0.50
SD	3.420	2.134	2.986	1.915
Median	18.00	-3.50	24.00	-1.00
Min	14.0	-8.0	19.0	-2.0
Max	24.0	-2.0	26.0	2.0
Difference from Baseline[2] 90% 2-Sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-4.38 (-5.80, -2.95) 0.0007**** 0.0078***		-0.50 (-2.75, 1.75) 0.6376 >0.9999
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-4.63 (-8.27, -0.98) 0.0472** 0.0727*	-3.88 (-6.20, -1.55) 0.0162** 0.0296**		
V4: Day 9, 03:00 Hours				
n	8	8	4	4
Mean	21.00	-3.00	25.00	0.25
SD	3.464	2.268	2.944	1.258
Median	20.50	-2.50	25.50	0.00
Min	17.0	-7.0	21.0	-1.0
Max	28.0	0.0	28.0	2.0
Difference from Baseline[2] 90% 2-Sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-3.00 (-4.52, -1.48) 0.0072*** 0.0156**		0.25 (-1.23, 1.73) 0.7177 >0.9999
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-4.00 (-7.62, -0.38) 0.0744* 0.1337	-3.25 (-5.10, -1.40) 0.0100** 0.0474**		
V4: Day 9, 06:00 Hours				
n	8	8	4	4
Mean	20.50	-2.75	23.75	-1.00
SD	4.106	2.121	2.754	1.414
Median	21.50	-3.00	23.50	-0.50
Min	15.0	-6.0	21.0	-3.0
Max	26.0	0.0	27.0	0.0
Difference from Baseline[2] 90% 2-Sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-2.75 (-4.17, -1.33) 0.0080*** 0.0313**		-1.00 (-2.66, 0.66) 0.2522 0.5000
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-3.25 (-6.93, 0.43) 0.1397 0.2924	-1.75 (-3.64, 0.14) 0.1246 0.2174		

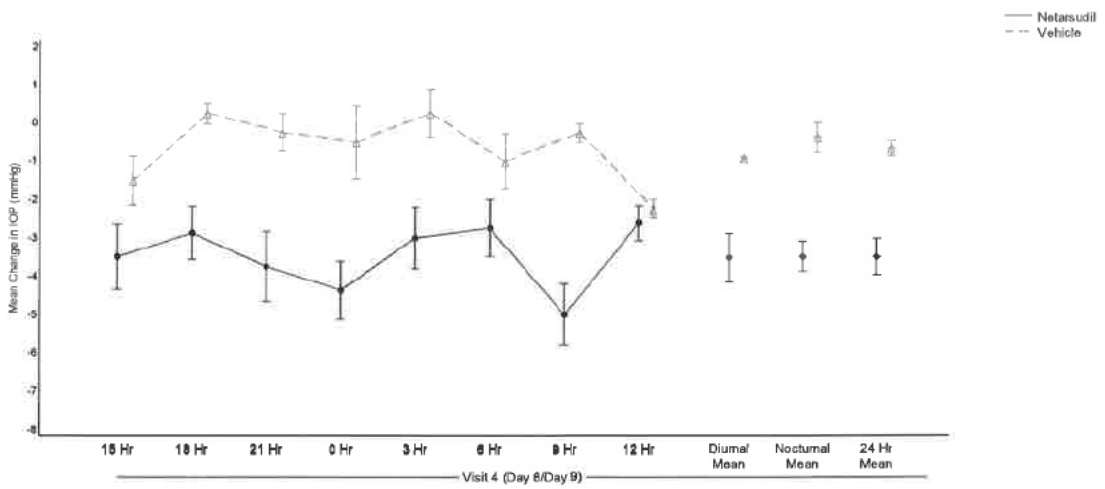
Confidential

Treatment Group (n)	STN1013900 n = 8		Vehicle n = 4	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
V4: Day 9, 09:00 Hours				
n	8	8	4	4
Mean	18.25	-5.00	22.75	-0.25
SD	2.605	2.268	1.258	0.500
Median	18.00	-4.50	23.00	0.00
Min	15.0	-8.0	21.0	-1.0
Max	23.0	-1.0	24.0	0.0
Difference from Baseline[2] 90% 2-Sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-5.00 (-6.52, -3.48) 0.0004**** 0.0078***		-0.25 (-0.84, 0.34) 0.3910 >0.9999
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-4.50 (-6.52, -2.48) 0.0024*** 0.0464**	-4.75 (-6.31, -3.19) 0.0004**** 0.0250**		
V4: Day 9, 12:00 Hours				
n	8	8	4	4
Mean	18.75	-2.63	20.00	-2.25
SD	2.252	1.302	0.816	0.500
Median	18.00	-3.00	20.00	-2.00
Min	16.0	-4.0	19.0	-3.0
Max	22.0	0.0	21.0	-2.0
Difference from Baseline[2] 90% 2-Sided CI p-value, 1-sample t-test p-value, Wilcoxon Signed Rank Test		-2.63 (-3.50, -1.75) 0.0007**** 0.0156**		-2.25 (-2.84, -1.66) 0.0029*** 0.1250
Difference from Vehicle[1] 90% 2-Sided CI p-value, 2-sample t-test p-value, Wilcoxon Rank Sum Test	-1.25 (-2.88, 0.38) 0.1938 0.4553	-0.38 (-1.33, 0.58) 0.4910 0.3877		

*p-value <0.10; **p-value < 0.05; ***p-value < 0.01; ****p-value < 0.001.

1. Difference from Vehicle: two-sided CIs and p-values are computed by comparing indicated mean IOP of STN1013900 vs mean IOP of Vehicle. The Satterthwaite approximation for unequal variance was used to obtain the p-value for the 2-sample t-test.
2. Difference from baseline is (Visit Value - Baseline Value) and is tested against 0 within treatment with the indicated test.

Source: 添付資料 5.3.5.1-6 Table 14.2.2.1



Abbreviations: Netarsudil= STN1013900