Source: 添付資料 5.3.5.1-6 Figure 14.2.1.3

図 2.7.6.8-1. Mean change from Baseline in IOP, diurnal and nocturnal periods: STN1013900 vs. Vehicle groups (Study Eye, ITT population)

(2) 副次評価項目

8 日目の平均日中眼圧（9:00、12:00、15:00、18:00 の 4 時点の平均）は、STN1013900 投与により 3.50 mmHg 下降した。一方、基剤群では平均日中眼圧が 0.94 mmHg 下降した。

8 日目／9 日目の 24 時間平均眼圧は、STN1013900 群では 18.95 mmHg に下降したのに対し、基剤群では 22.28 mmHg であった（ベースラインからの変化量はそれぞれ-3.48 mmHg 及び-0.66 mmHg）。24 時間平均眼圧のベースラインからの変化量は、統計的に有意であった（STN1013900 群の p=0.0002 に対し、基剤群は p=0.0464）。8 日目／9 日の基剤群と比較した STN1013900 群のベースラインからの変化量は、夜間 (p=0.0004)、日中 (p=0.0048) 及び 24 時間 (p=0.0004) において統計的に有意であった。

2.7.6.8.2.5 安全性

試験期間中に有害事象は報告されず、安全性の問題は確認されなかった。

2.7.6.8.2.6 結論

有効性の結論：

OAG 及び／又は OHT の被験者に 0.02% STN1013900 点眼液を連日夜に 7 日間点眼したところ、平均夜間眼圧（21:00、0:00、3:00、6:00 の 4 時点の平均）及び平均日中眼圧（9:00、12:00、15:00、18:00 の 4 時点の平均）において、ベースラインからの変化量はそれぞれ-3.47 mmHg、-3.50 mmHg で、統計的に有意であった。また、STN1013900 群のベースラインからの変化量は、すべての時点（全 8 時点）で統計的に有意であり、24 時間わたる眼圧下降作用が認められた。また、0.02% STN1013900 点眼液は、プラセボと比較して、平均夜間眼圧、平均日中眼圧及び 24 時間平均眼圧（全 8 時点の平均）において有意な眼圧下降作用を示した。

安全性の結論：

OAG 及び／又は OHT の被験者おいて、0.02% STN1013900 点眼液の毎晩 1 滴の点眼は安全であり、忍容性も良好であった。

2.7.6.9 外国第Ⅱ相用量設定試験（AR-13324-CS205）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-7

治験の標題:アメリカ国内の日本人／日系アメリカ人の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、STN1013900 点眼液の安全性、眼圧下降作用、及び臨床使用時の至適濃度を評価する、前向き、二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間試験
治験責任医師: [redacted] 他、計 36 名
治験実施施設: [redacted] 他、計 36 医療機関
医学専門家: 該当なし
公表文献: 該当なし

治験期間: 2017 年 11 月 15 日～2018 年 10 月 25 日	開発のフェーズ: 第Ⅱ相

2.7.6.9.1 治験方法の概略

2.7.6.9.1.1 目的

- STN1013900 点眼液を 28 日間投与したときの眼圧下降作用をプラセボと比較評価する。
- STN1013900 点眼液を 28 日間投与したときの眼局所及び全身安全性をプラセボと比較評価する。

2.7.6.9.1.2 治験方法

本試験は、18 歳以上の開放隅角緑内障 (OAG) 又は高眼圧症 (OHT) の日本人又は日系アメリカ人被験者を対象に、STN1013900 点眼液を用いて上昇した眼圧 (IOP) 下降の有効性及び安全性を評価する 28 日間、二重遮蔽、無作為化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間試験であり、日系人被験者を対象に、STN1013900 点眼液（0.02%及び 0.04%）の有効性及び安全性をプラセボと比較評価することを目的とした。

本試験には約 180 例の被験者を登録する予定であった。スクリーニング来院、適格性確認来院 1、適格性確認来院 2／1 日目（ベースライン）、投与後 1 週（8 日目）、2 週（15 日目）及び 4 週（29 日目）の合計 6 回の来院が計画された。予定される総試験期間は、休薬期間及び 28 日間の投与期間を含め、最長 8 週間であった。

眼圧下降薬を積極的に使用している被験者は、適格性確認のための 1 回目の来院前に、試験前に使用していた眼圧下降薬を規定の期間（すなわち、薬剤に応じて 5 日間～4 週間以上）休薬することが必要とされた。被験者は、スクリーニング来院及び適格性確認来院 1 及び 2 のそれぞれにおいて、すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも抵触しないことが必要とされた。ベースラインの眼の検査には、スクリーニング来院、適格性確認来院 1 及び 2 の眼圧測定があり、適格性確認来院 2 では、適格とされた被験者はプラセボ群又は 2 種類の治験薬群のいずれかに 1:1:1 の比で無作為に割付けられた。

1 日目から 28 日目まで、治験薬を両眼に午後（20:00～22:00 の間）に QD 投与した。来院 4～6 の各時点で、眼圧評価を含む安全性及び有効性の測定を実施した。来院 4～6（投与後 1 週、2 週、4 週）の 8:00、10:00、16:00 に眼圧を測定した。投与後 4 週（来院 6 又は 29 日目）の試験手順終了後、被験者は試験を完了した。

2.7.6.9.1.3 被験者数

計 180 例（各群 60 例）の登録を計画した。

2.7.6.9.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象被験者

アメリカ国内の日本人／日系アメリカ人の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者

(2) 選択基準

18 歳以上で、出生証明書又は家系図により証明された 2 世までの日系人が本試験に参加した。日系人世代を以下のように定義する：第一世代は、日本で生まれアメリカに移住した者、第二世代は、両親が第一世代でありアメリカ人としてアメリカで生まれた者。その他の主な選択基準は以下の通りである。

- 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）
- スクリーニング来院時の投薬時の眼圧 (IOP) が両眼とも 15 mmHg 以上かつ 30 mmHg 未満の者（未治療の被験者を含む）
- OAG 被験者の眼については、2～7 日間隔での 2 回の適格性確認来院時 (8:00) において、試験眼の非投薬時（休薬後）の眼圧が 15 mmHg 以上かつ 35 mmHg 未満。2 回目の適格性確認来院時の 10:00 及び 16:00 の眼圧が（同じ眼で）15 mmHg 超かつ 35 mmHg 未満
- OHT 被験者の眼については、2～7 日間隔での 2 回の適格性確認来院時 (8:00) において、非投薬時（休薬後）の眼圧が試験眼で 22 mmHg 以上かつ 35 mmHg 未満。2 回目の適格性確認来院時の 10:00 及び 16:00 の眼圧が（同じ眼で）22 mmHg 以上かつ 35 mmHg 未満
- ETDRS による各眼の矯正視力が+1.0 logMAR 以上（各眼がスネレン視力表で 20/200 以上に相当）

(3) 除外基準

眼科：

- 本試験の有効性評価項目の解釈又は安全性の評価に支障を来す可能性がある臨床的に重大な眼疾患（例、角膜浮腫、ぶどう膜炎又は重度の乾性角結膜炎等）、緑内障による障害が重度なために眼圧下降薬の最長 8 週間の休薬はさらなる視機能喪失のリスクが考えられるため安全ではないと判断された被験者を含む
- 偽落屑又は色素散乱の緑内障、閉塞隅角緑内障の既往又は狭隅角（例、Shaffer 尺度でグレード 2 以下等）、レーザー周辺虹彩切開歴を含む
- いずれかの眼において眼圧が 35 mmHg 以上（非投薬）
- 適格性確認来院 2 の時点の眼充血スコアが中等度 (+2) 又は重度 (+3)
- いずれかの眼の緑内障に対する眼内手術歴［選択的レーザー線維柱帯形成術 (SLT) 又はアルゴンレーザー線維柱帯形成術 (ALT) 等］
- いずれかの眼の屈折矯正手術歴［例、放射状角膜切開術、レーザー屈折矯正角膜切除術（PRK）、レーザー角膜切削形成術 (LASIK)、角膜クロスリンキング等］
- 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屈折矯正手術以外のレーザー治療
- いずれかの眼の感染又は炎症の最近又は現在のエビデンス。いずれかの眼のスクリーニング時の臨床的に重大な眼瞼炎、結膜炎、角膜炎の現在のエビデンス、又は単純ヘルペス若しくは帯状疱疹性角膜炎の既往歴
- いずれかの眼のスクリーニング前 30 日以内及び試験期間中の種類を問わない眼科用薬の使用。ただし、以下は除外される。a) 眼圧下降薬（提供されたスケジュールに従って休薬しなければならない）、b) 眼瞼スクラブ（スクリーニング前に使用してもよいが、スクリーニング後には使用してはならない）、c) 眼乾燥用の潤滑点眼薬（試験期間を通して使用可能）、又は d) 治験責任医師が処方した非ステロイド性アレルギー点眼薬（注：血管収縮薬を含有してはならない）
- スクリーニング時のいずれかの眼での超音波又は光角膜厚測定法により測定した平均中心角膜厚が 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（例、円錐角膜等）
- 塩化ベンザルコニウム又は STN1013900 点眼液の添加物に対する既知の過敏症

全身性：

- スクリーニング時の臨床検査における臨床的に重大な異常
- 本試験の妨げとなる可能性のある臨床的に重要な全身疾患
- 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に大きな影響を及ぼす可能性のある全身投与薬（副腎皮質ステロイドを含む薬剤等で投与経路は問わない）
- 妊娠中、授乳中、妊娠を計画中、又は医学的に許容可能な避妊法を使用していない妊娠可能な女性

2.7.6.9.1.5　　投与方法

(1)　治験製剤

被験薬：0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：283471、228512

0.04% STN1013900 点眼液：ロット番号：1590815

対照薬：STN1013900 プラセボ点眼液：ロット番号：273291

(2)　用法・用量

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

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

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

(3)　投与期間

28 日間

Confidential

2.7.6.9.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1. Schedule of Visits and Procedures

						Post Day 1 Treatment								
Day (D)/Week (W)	Screening	Qual. #1	Qual. #2 (Day 1)			W1 (Day 8±2)			W2 (Day 15±3)			W4 (Day 29±3)		
Visit	1	2	3.0	3.1	3.2	4.0	4.1	4.2	5.0	5.1	5.2	6.0	6.1	6.2
Hour (XY = XY:00)		08	08	10	16	08	10	16	08	10	16	08	10	16
Informed Consent	X													
Inclusion/Exclusion	X	X	X	X	X									
Washout[1]	X													
Demography	X													
Medical/Ophthalmic History	X	X	X											
Concomitant Medications	X	X	X			X			X			X		
HR/BP	X	X	X			X			X			X		
Urine Pregnancy Test[2]	X											X		
Clinical Labs (Chem/Hem/UA)	X[3]											X		
Symptoms/AEs[4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Visual Acuity	X	X	X			X			X			X		
IOP	X	X[5]	X[5]	X[5]	X[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biomicroscopy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Gonioscopy[6]/Ultrasound Pachymetry[7]	G/P													
Visual Field[8]	X													
Ophthalmoscopy (dilated)	X													X

Confidential

						Post Day 1 Treatment								
Day (D)/Week (W)	Screening	Qual. #1	Qual. #2 (Day 1)			W1 (Day 8±2)			W2 (Day 15±3)			W4 (Day 29±3)		
Visit	1	2	3.0	3.1	3.2	4.0	4.1	4.2	5.0	5.1	5.2	6.0	6.1	6.2
Hour (XY = XY:00)		08	08	10	16	08	10	16	08	10	16	08	10	16
Eye-Drop Instillation Evaluation	X													
Study Medications Dispensed					X									
Study Medications Collected												X[9]		
Study Completed														X

Abbreviations: HR/BP = heart rate/blood pressure; Chem/Hem/UA = Chemistry/Hematology/Urinalysis; AE = adverse event; IOP = Intraocular pressure.

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

Visit Requirements: IOP measurements at all visits were to be made within ±½ hour of the protocol-specified times of 08:00, 10:00, and 16:00 hours with the exception of the Visit 1 (Screening).

1. Subjects currently using ocular hypotensive medications underwent a minimum washout period (see protocol).
2. Urine pregnancy test for women of childbearing potential was required.
3. For subjects who were unable or unwilling to have blood drawn and urine collected for clinical labs at Visit 1 (Screening), the blood and urine sample could be drawn at Visit 2 (Qualification Visit #1) so long as the results of the clinical labs were available for that subject prior to Visit 3 (Qualification Visit #2).
4. Ocular symptoms: Subjects were to be queried at each visit "How are you feeling?" and treatment emergent AEs beginning at Visit 4 were to be documented on the AE form. Additional symptoms reported after screening and before randomization were to be documented on the medical history form. Adverse events will be recorded for every study visit (i.e., at 08:00, 10:00, and 16:00 hours) as needed.
5. Individuals returning at an Unscheduled Visit within 1 week to re-attempt IOP qualification were required to only re-measure IOP in both eyes.
6. Gonioscopy evaluation up to 3 months prior to randomization was acceptable.
7. Ultrasound pachymetry within 1 week prior to screening is acceptable.
8. Entry visual field evaluation up to 3 months prior to randomization was acceptable. Visual field collection had to meet the requirement for automated threshold visual field assessment (e.g., 30-2 or 24-2 Humphrey) and reliability.
9. Collect kit(s) dispensed during the Day 1 visit.

2.7.6.9.1.7 併用禁止薬及び併用禁止療法

コンタクトレンズの装用は許可されていたが、治験薬点眼の少なくとも 30 分前には外す必要があった。

コルチコステロイド又は眼圧に影響を及ぼす可能性のある薬剤以外の一般的な全身療法は、スクリーニング前の 30 日間から治験期間中、用法及び用量、薬剤が一貫している場合は許可された。来院日には、アルコール又は大麻、マリファナ等の娯楽用薬物の使用は禁止されていた。

治験期間中に禁止された眼科用薬には以下が含まれる：

- 縮瞳薬
- エピネフリン関連化合物
- 炭酸脱水酵素阻害薬（眼科用または全身用）
- αアドレナリン受容体作動薬
- βアドレナリン受容体拮抗薬
- ムスカリン作動薬（例: ピロカルピン）
- プロスタグランジン類
- 投与経路にかかわらず、コルチコステロイド含有の点眼薬又は全身投与薬は治験期間中禁止

2.7.6.9.1.8 評価項目

(1) 有効性評価項目

1) 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、Goldmann 圧平眼圧計による投与後 4 週（29 日目）の平均日中眼圧値（8:00、10:00 及び 16:00 の平均値と定義）の STN1013900 点眼液（0.02% 及び 0.04%）とプラセボとの比較であった。

2) 副次評価項目

- 投与後 1 週及び 2 週（それぞれ 8 日目及び 15 日目）の平均日中眼圧
- 投与後の各来院時における平均日中眼圧のベースラインからの平均変化量
- 投与後の各来院時における平均日中眼圧のベースラインからの平均変化率
- 投与後の各時点における平均眼圧
- 投与後の各時点における日中眼圧で調整したベースラインからの平均変化量
- 投与後の各時点における日中眼圧で調整したベースラインからの平均変化率
- 予め規定された平均日中眼圧の平均値、平均変化量及び平均変化率を達成した被験者の割合

(2) 安全性評価項目

1) 主要評価項目

登録した被験者の両眼における主要安全性評価項目は以下のとおりであった。

- 眼症状／有害事象

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

2） その他の評価項目

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

2.7.6.9.1.9 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） ITT 解析対象集団

ITT 解析対象集団は、有効性解析の主な集団であり、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。

3） PP 解析対象集団

PP 解析対象集団は、ITT 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。PP 解析対象集団は、有効性解析の二次集団で、有効性変数のサブセットを要約するために用いられた。

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、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

人口統計学的及びベースライン特性は投与群ごとに要約され、無作為化集団についてリスト化された。

（3） 有効性

有効性の解析には観測データのみを用いた。

1） 主要評価項目

主要評価項目の主解析では、ITT 解析対象集団を対象に、投与後 4 週の平均日中眼圧を反応、ベースラインの平均日中眼圧を共変量、投与を主効果とする線形モデルを用いた。STN1013900

各群とプラセボ群の群間差（STN1013900 -プラセボ）を検定し、平均日中眼圧 (LS Mean) の差（STN1013900 -プラセボ）並びにその両側 p 値と 95%信頼区間 (CI) を 0.02% STN1013900 と 0.04% STN1013900 で別々に示した。

2） 主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の解析

以下に、主要評価項目の副次解析と副次評価項目の解析を記載した。

主要評価項目の副次解析は、ITT 及び PP 解析対象集団を対象に、各比較（プラセボと STN1013900 各群）について個々に 2 標本 t 検定及び 95%t 分布 CI を用いて実施した。

同様の解析を ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団を対象に、平均眼圧値及び眼圧の平均変化量を評価する副次評価項目について実施した。

平均眼圧のベースラインを共変量とし、投与、来院、時点、来院別投与、時点別投与、来院別時点別投与を固定効果、被験者を反復測定とした反復測定混合効果モデルを実施した。

ITT 解析対象集団のみを対象に眼圧の変化率を評価し、2 標本 t 検定並びに差（STN1013900-プラセボ）の 2 標本 t 検定及び 95%t 分布 CI を用いて各時点及び各来院について解析した。

ITT 解析対象集団の各来院時にベースラインから予め規定したカテゴリーまでの眼圧下降及び眼圧下降率を達成した試験眼の解析を、Fisher の正確検定（両側 p 値）を用いて投与群間の一対比較の差を検定した。

（4） 安全性

安全性評価項目は、各評価時点及びベースラインからの重要な変化について、投与群別に記述的に要約した。

2.7.6.9.2 結果の要約

2.7.6.9.2.1 症例の内訳

選択除外基準を満たさなかった被験者は除外され、合計 42 例が治験に無作為に割り当てられた（STN1013900 群各 15 例、プラセボ群に 12 例）。1 例（0.04% STN1013900 群）は、投与開始 1 日目の来院 3 に報告された有害事象のため、治験を中止した。症例の内訳の概要を表 2.7.6.9-2 に示した。

表 2.7.6.9-2. Summary of Subject Disposition (Population: Randomized)

	0.02% STN1013900 N=15 n (%)	0.04% STN1013900 N=15 n (%)	Placebo N=12 n (%)	All Subjects N=42 n (%)
Number of Randomized Subjects	15	15	12	42
Study Completion				
Completed	15 (100.0)	14 (93.3)	12 (100.0)	41 (97.6)
Discontinued	0	1 (6.7)	0	1 (2.4)
Reason for Subject Discontinuation[1]				
Adverse Event	0	1(100.0)[2]	0	1 (100.0)
Withdrawal of Consent	0	0	0	0

	0.02% STN1013900 N=15 n (%)	0.04% STN1013900 N=15 n (%)	Placebo N=12 n (%)	All Subjects N=42 n (%)
Non-Compliance	0	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0	0
Disallowed Concurrent Medication	0	0	0	0
Investigator Decision	0	0	0	0
Protocol Violation	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group.
1. Percentages are based on the total number of discontinuations.
2. Subject 216-003: Eye Pruritus and Conjunctival Hyperemia
Source: 添付資料 5.3.5.1-7 Table 14.1.1, Listing 16.2.1.

2.7.6.9.2.2 解析対象集団

本試験では、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団は同一であったが（表 2.7.6.9-3）、特定の来院データは一部の PP 解析対象解析から除外された。1 例は、203-006 (0.02% STN1013900) 並びに 213-007 (0.04% STN1013900) として 2 医療機関で参加していたことが判明した。両被験者番号のすべてのデータは、ITT 解析セット及び PP 解析セットの両方から除外されたが、203-006 のデータは安全性セットに含まれた。

表 2.7.6.9-3. Summary of Analysis Populations

	0.02% STN1013900 N=15 n (%)	0.04% STN1013900 N=15 n (%)	Placebo N=12 n (%)	All Subjects N=42 n (%)
Analysis Populations [1]				
Safety	15 (100.0)	14 (93.3)	12 (100.0)	41 (97.6)
Intent-to-Treat (ITT)	14 (93.3)	14 (93.3)	12 (100.0)	40 (95.2)
Per Protocol	14 (93.3)	14 (93.3)	12 (100.0)	40 (95.2)

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group.
1. For the treatment assignments, ITT uses as Randomized; Safety and Per Protocol use as Treated.
Source: 添付資料 5.3.5.1-7 Table 14.1.1, Listing 16.2.3

2.7.6.9.2.3 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を表 2.7.6.9-4 に示した。STN1013900 群の被験者の大半は日系一世であったが、プラセボ群では日系一世及び二世が均等に分布していた。その他の人口統計学的パラメータは群間で同様であった。

女性 (72.5%) が男性 (27.5%) より多く、平均年齢は 62.4 (±16.0) 歳（範囲 31～89 歳)であった。全体として、65 歳未満の被験者 (55.0%) が 65 歳以上の被験者 (45.0%) より多かった。

3 つの投与群の大半の眼は OAG と診断されており、ベースライン時の眼疾患で最も多く報告され、続いて、すべての群で白内障、0.02% STN1013900 群ではドライアイが多かった。被験者

の約半数は過去に眼圧下降療法を受けておらず、3 つの投与群すべてで同様の分布が認められた (41.7% ～ 64.3%)。過去に眼圧下降療法を受けた被験者のうち、3 つの投与群すべてで最も一般的な眼科用薬はプロスタグランジン類であった (33.3%～41.7%)。

ベースライン特性は、中心角膜厚 (CCT)、C:D 比、及び視野平均偏差 (VFMD) について、群間で同様であった。

試験眼では、スクリーニング時の平均眼圧は、0.04 %STN1013900%群 (19.2mmHg) が 0.02% STN1013900 群 (18.5mmHg) 及びプラセボ群 (18.9mmHg) と比較してわずかに高く、1 日目の投薬前日中眼圧も、0.04% STN1013900 群 (20.2mmHg) が 0.02% STN1013900 群 (18.3mmHg) 及びプラセボ群 (19.6mmHg) と比較して高かった。

表 2.7.6.9-4. Demographics and Baseline Characteristics (Population: Intent-to-Treat)

	0.02% STN1013900 N=14	0.04% STN1013900 N=14	Placebo N=12	All Subjects N=40	p-value[1]
Sex - n(%)					
Male	4 (28.6)	3 (21.4)	4 (33.3)	11 (27.5)	0.9046
Female	10 (71.4)	11 (78.6)	8 (66.7)	29 (72.5)	
Age (years) n	14	14	12	40	0.7174
Mean (SD)	61.1 (20.32)	60.9 (12.12)	65.6 (14.98)	62.4 (15.95)	
Median	58.5	63.5	66.5	62.0	
Min, Max	31, 85	40, 80	39, 89	31, 89	
Age Category – n (%)					
< 65	8 (57.1)	8 (57.1)	6 (50.0)	22 (55.0)	>0.9999
>= 65	6 (42.9)	6 (42.9)	6 (50.0)	18 (45.0)	
Japanese Ethnicity Generation-n(%)					
1st Generation	11 (78.6)	12 (85.7)	6 (50.0)	29 (72.5)	0.1432
2nd Generation	3 (21.4)	2 (14.3)	6 (50.0)	11 (27.5)	
Study Eye Diagnosis - n (%)					
Ocular Hypertension	2 (14.3)	3 (21.4)	3 (25.0)	8 (20.0)	0.8863
Open Angle Glaucoma	12 (85.7)	11 (78.6)	9 (75.0)	32 (80.0)	
Time Since Current Diagnosis (Weeks) OHT or OAG					
n	14	14	12	40	0.7122
Mean (SD)	201.4 (194.85)	288.3 (412.17)	283.8 (275.80)	256.5 (304.01)	
Median	137.5	174.5	302.5	185.0	
Min, Max	1, 523	2, 1589	1, 864	1, 1589	
Prior Hypotensive Therapy					
Combination Therapy	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (25.0)	7 (17.5)	0.8058
Prostaglandins (Monotherapy)	3 (21.4)	3 (21.4)	4 (33.3)	10 (25.0)	
Other (Monotherapy)	0	0	0	0	
No Prior Therapy	9 (64.3)	9 (64.3)	5 (41.7)	23 (57.5)	
Prior Hypotensive Therapy					
No Prostaglandin Therapy	9 (64.3)	9 (64.3)	7 (58.3)	25 (62.5)	>0.9999
Prostaglandin Therapy	5 (35.7)	5 (35.7)	5 (41.7)	15 (37.5)	

	0.02% STN1013900 N=14	0.04% STN1013900 N=14	Placebo N=12	All Subjects N=40	p-value[1]
Time on Prior Hypotensive Therapy (Weeks)					
n	5	5	7	17	0.6426
Mean (SD)	253.4 (153.98)	329.8 (423.29)	187.0 (131.14)	248.5 (246.78)	
Median	277.0	104.0	186.0	261.0	
Min, Max	1, 419	64, 1062	21, 362	1, 1062	
IOP (mmHg) at Study Eye Screening (Visit1) – Study Eye					
n	14	14	12	40	0.8619
Mean (SD)	18.536 (3.3938)	19.214 (3.1361)	18.875 (3.3312)	18.875 (3.2141)	
Median	16.750	18.500	18.250	18.000	
Min, Max	15.00, 24.50	15.00, 23.50	15.00, 23.50	15.00, 24.50	
Mean Diurnal IOP (mmHg) on Day 1 - Study Eye					
n	14	14	12	40	0.2502
Mean (SD)	18.250 (2.7971)	20.190 (3.7319)	19.611 (2.5706)	19.338 (3.1341)	
Median	17.583	20.583	19.917	18.333	
Min, Max	15.00, 23.67	15.33, 28.50	15.50, 23.50	15.00, 28.50	
Central Corneal Thickness (µm) - Study Eye at Screening (Visit 1)					
n	14	14	12	40	0.2681
Mean (SD)	539.89 (39.729)	552.21 (38.917)	564.63 (35.016)	551.63 (38.449)	
Median	551.25	542.25	559.00	550.25	
Min, Max	464.0, 592.0	475.0, 617.5	518.0, 616.0	464.0, 617.5	
Central Corneal Thickness (µm) - Fellow Eye at Screening (Visit 1)					
n	14	14	12	40	0.2762
Mean (SD)	537.36 (35.383)	555.21 (42.101)	560.13 (35.694)	550.44 (38.288)	
Median	539.75	545.00	549.75	546.00	
Min, Max	482.0, 594.0	469.0, 616.5	510.0, 616.5	469.0, 616.5	
Cup to Disc Ratio - Study Eye at Screening (Visit 1)					
n	14	14	12	40	0.8204
Mean (SD)	0.525 (0.1868)	0.539 (0.1789)	0.575 (0.2518)	0.545 (0.2015)	
Median	0.500	0.575	0.550	0.525	
Min, Max	0.20, 0.80	0.20, 0.80	0.20, 0.95	0.20, 0.95	
Cup to Disc Ratio - Fellow Eye at Screening (Visit 1)					
n	14	14	12	40	0.3132
Mean (SD)	0.550 (0.1653)	0.511 (0.2002)	0.629 (0.2251)	0.560 (0.1978)	
Median	0.550	0.475	0.675	0.550	
Min, Max	0.30, 0.80	0.20, 0.80	0.35, 0.95	0.20, 0.95	
Visual Field Mean Deviation – Study Eye at Screening (Visit 1)					
n	14	14	12	40	0.2130
Mean (SD)	-0.856 (4.0415)	-2.479 (2.9143)	-3.263 (3.4888)	-2.147 (3.5678)	
Median	-0.980	-1.785	-3.465	-1.585	
Min, Max	-11.99, 7.59	-11.45, 0.47	-10.20, 2.26	-11.99, 7.59	
Visual Field Mean Deviation – Fellow Eye at Screening (Visit 1)					

	0.02% STN1013900 N=14	0.04% STN1013900 N=14	Placebo N=12	All Subjects N=40	p-value[1]
n	14	14	12	40	0.8729
Mean (SD)	-1.344 (3.5638)	-2.309 (2.6016)	-1.280 (9.3983)	-1.663 (5.6244)	
Median	-1.105	-2.115	-1.880	-1.675	
Min, Max	-7.92, 6.33	-8.97, 0.98	-15.26, 24.50	-15.26, 24.50	

Abbreviations: IOP = Intraocular Pressure, OAG = Open Angle Glaucoma, OHT = Ocular Hypertension.

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.

1. p-values are from tests of differences across treatment groups and are 2-sided. Fisher's exact tests were used for the categorical variables and one-way ANOVAs were used for the continuous variables.

Source: 添付資料 5.3.5.1-7 Table 14.1.2, Listing 16.2.4.1, 16.2.6, 16.2.9.2, 16.2.9.3, 16.2.9.7.1, 16.4.1.2

2.7.6.9.2.4 有効性

試験の早期終了のために症例数が少なかったことから、すべての統計解析結果は探索的なものとみなすべきであり、決定的な統計的推論をもたらすものとみなすべきではない。

(1) 主要評価項目

- 0.02% STN1013900 及び 0.04% STN1013900 を投与した試験眼の投与後 4 週の平均日中眼圧値は、プラセボを投与した試験眼と有意水準 0.05 で比較した場合、統計的に有意に低かった（0.02% STN1013900：-2.97 mmHg、p 値=0.0007；0.04% STN1013900：-2.99 mmHg、p 値=0.0007）。

表 2.7.6.9-5. Baseline Adjusted ANCOVAs for Study Eye Mean Diurnal Intraocular Pressure (mmHg) at Week 4 – Observed Data (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	0.02% STN1013900 N=14	0.04% STN1013900 N=14	Placebo N=12
V6: Week 4, Diurnal Mean IOP			
n[1]	14	13	12
LS Mean	14.35	14.33	17.32
SE	0.549	0.567	0.576
Difference from Placebo[2]	-2.97	-2.99	
SE of the Difference	0.799	0.805	
95% 2-Sided CI	(-4.59, -1.35)	(-4.62, -1.35)	
p-value	0.0007***	0.0007***	

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; LS Mean = Least Squares Mean.

Note: The ANCOVA model has treatment as a factor and baseline diurnal mean as a covariate.

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

1. Subject 216-003 (0.04% STN1013900) discontinued from the study at Visit 3.
2. Difference from placebo and 2-sided CIs and p-values are based on an ANCOVA comparing 0.02% STN1013900 QD and 0.04% QD with Placebo.

Source: 添付資料 5.3.5.1-7 Table 14.2.1.1.1, Listing 16.2.6

(2) 主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の解析

- 0.02% STN1013900 及び 0.04% STN1013900 を投与した試験眼の投与後 1 週の平均日中眼圧値は、プラセボを投与した試験眼との比較で有意水準 0.05 で統計的に有意に低かった（それぞれ、p 値= 0.0002 及び<0.0001）。
- 0.02%及び 0.04% STN1013900 を投与した試験眼の投与後 2 週の平均日中眼圧値は、プラセボを投与した試験眼との比較で有意水準 0.05 で統計的に有意に低かった（それぞれ、p 値= <0.0001 及び<0.0001）。

表 2.7.6.9-6. Baseline Adjusted ANCOVAs for Study Eye Diurnal Mean Intraocular Pressure (mmHg) at Weeks 1 and 2 – Observed Data (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	0.02% STN1013900 N=14	0.04% STN1013900 N=14	Placebo N=12
V4: Week 1, Diurnal Mean			
n [1]	14	13	12
LS Mean	14.31	13.86	17.00
SE	0.446	0.460	0.468
Difference from Placebo [2]	-2.69	-3.13	
SE of the Difference	0.649	0.654	
95% 2-Sided CI	(-4.01, -1.37)	(-4.46, -1.81)	
p-value	0.0002***	<0.0001***	
V5: Week 2, Diurnal Mean			
n [1]	13	13	11
LS Mean	14.03	13.05	17.52
SE	0.520	0.519	0.551
Difference from Placebo [2]	-3.49	-4.47	
SE of the Difference	0.759	0.755	
95% 2-Sided CI	(-5.03, -1.94)	(-6.01, -2.93)	
p-value	<0.0001***	<0.0001***	

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; LS Mean = Least Squares Mean.

Note: The ANCOVA model has treatment as a factor and baseline diurnal mean as a covariate.

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

1. Subject 203-014 (0.02% STN1013900) and subject 239-001 (placebo) did not have Visit 5 data. Subject 216-003 (0.04% STN1013900) discontinued from the study at Visit 3.
2. Difference from placebo and 2-sided CIs and p-values are based on an ANCOVA comparing 0.02% STN1013900 QD and 0.04% QD with Placebo.

Source: 添付資料 5.3.5.1-7 Table 14.2.1.1.2, Listing 16.2.6

- 0.02% STN1013900 及び 0.04% STN1013900 を投与した試験眼の平均眼圧値は、投与後のすべての時点でプラセボを投与した試験眼との比較で統計的に有意に低かった。
- 副次解析の PP 解析対象集団においても、同様の結果が示され、有効性評価項目の主解析が裏付けられた。

Confidential

表 2.7.6.9-7. Baseline Adjusted ANCOVAs for Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) at Each Post-Dose Time Point – Observed Data (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	0.02% STN1013900 N=14	0.04% STN1013900 N=14	Placebo N=12
V4: Week 1,08:00 Hours			
n [1]	14	13	12
LS Mean	14.84	14.12	16.97
SE	0.486	0.497	0.510
Difference from Placebo [2]	-2.12	-2.84	
SE of the Difference	0.712	0.706	
95% 2-Sided CI	(-3.57, -0.68)	(-4.28, -1.41)	
p-value	0.0052**	0.0003***	
V4: Week 1,10:00 Hours			
n [1]	14	13	12
LS Mean	14.07	13.99	17.60
SE	0.549	0.566	0.577
Difference from Placebo [2]	-3.53	-3.61	
SE of the Difference	0.800	0.805	
95% 2-Sided CI	(-5.16, -1.91)	(-5.24, -1.97)	
p-value	<0.0001***	<0.0001***	
V4: Week 1,16:00 Hours			
n [1]	14	13	12
LS Mean	13.80	13.69	16.45
SE	0.601	0.629	0.636
Difference from Placebo [2]	-2.65	-2.76	
SE of the Difference	0.872	0.898	
95% 2-Sided CI	(-4.42, -0.88)	(-4.58, -0.94)	
p-value	0.0045**	0.0041**	
V4: Week 1,Diurnal Mean			
n [1]	14	13	12
LS Mean	14.31	13.86	17.00
SE	0.446	0.460	0.468
Difference from Placebo [2]	-2.69	-3.13	
SE of the Difference	0.649	0.654	
95% 2-Sided CI	(-4.01, -1.37)	(-4.46, -1.81)	
p-value	0.0002***	<0.0001***	
V5: Week 2,08:00 Hours			
n [1]	13	13	11
LS Mean	13.85	13.39	17.43
SE	0.600	0.595	0.636
Difference from Placebo [2]	-3.58	-4.04	
SE of the Difference	0.879	0.866	
95% 2-Sided CI	(-5.37, -1.79)	(-5.80, -2.28)	
p-value	0.0003***	<0.0001***	

Confidential

Visit Statistic	0.02% STN1013900 N=14	0.04% STN1013900 N=14	Placebo N=12
V5: Week 2,10:00 Hours			
n [1]	13	13	11
LS Mean	14.11	13.05	17.40
SE	0.562	0.556	0.594
Difference from Placebo [2]	-3.28	-4.34	
SE of the Difference	0.823	0.810	
95% 2-Sided CI	(-4.96, -1.61)	(-5.99, -2.69)	
p-value	0.0003***	<0.0001***	
V5: Week 2,16:00 Hours			
n [1]	13	13	11
LS Mean	13.94	12.86	17.74
SE	0.693	0.702	0.741
Difference from Placebo [2]	-3.80	-4.88	
SE of the Difference	1.008	1.029	
95% 2-Sided CI	(-5.85, -1.75)	(-6.97, -2.79)	
p-value	0.0006***	<0.0001***	
V5: Week 2,Diurnal Mean			
n [1]	13	13	11
LS Mean	14.03	13.05	17.52
SE	0.520	0.519	0.551
Difference from Placebo [2]	-3.49	-4.47	
SE of the Difference	0.759	0.755	
95% 2-Sided CI	(-5.03, -1.94)	(-6.01, -2.93)	
p-value	<0.0001***	<0.0001***	
V6: Week 4,08:00 Hours			
n [1]	14	13	12
LS Mean	14.78	14.21	17.53
SE	0.578	0.591	0.606
Difference from Placebo [2]	-2.75	-3.32	
SE of the Difference	0.846	0.839	
95% 2-Sided CI	(-4.46, -1.03)	(-5.03, -1.62)	
p-value	0.0026**	0.0004***	
V6: Week 4,10:00 Hours			
n [1]	14	13	12
LS Mean	14.01	14.85	16.99
SE	0.556	0.574	0.585
Difference from Placebo [2]	-2.98	-2.14	
SE of the Difference	0.811	0.817	
95% 2-Sided CI	(-4.63, -1.34)	(-3.80, -0.48)	
p-value	0.0008***	0.0130*	

Visit Statistic	0.02% STN1013900 N=14	0.04% STN1013900 N=14	Placebo N=12
V6: Week 4,16:00 Hours			
n [1]	14	13	12
LS Mean	14.12	14.08	17.44
SE	0.762	0.798	0.807
Difference from Placebo [2]	-3.32	-3.36	
SE of the Difference	1.106	1.140	
95% 2-Sided CI	(-5.56, -1.07)	(-5.68, -1.05)	
p-value	0.0049**	0.0056**	
V6: Week 4,Diurnal Mean			
n [1]	14	13	12
LS Mean	14.35	14.33	17.32
SE	0.549	0.567	0.576
Difference from Placebo [2]	-2.97	-2.99	
SE of the Difference	0.799	0.805	
95% 2-Sided CI	(-4.59, -1.35)	(-4.62, -1.35)	
p-value	0.0007***	0.0007***	

Abbreviations: ANCOVA = Analysis of Covariance; LS Mean = Least Squares Mean.

Note: The ANCOVA model has treatment as a factor and baseline diurnal mean as a covariate.

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

1. Subject 203-014 (0.02% STN1013900) and Subject 239-001 (placebo) did not have Visit 5 data. Subject 216-003 (0.04% STN1013900) discontinued from the study at Visit 3.
2. Difference from placebo and 2-sided CIs and p-values are based on an ANCOVA comparing 0.02% STN1013900 QD and 0.04% QD with Placebo.

Source: 添付資料 5.3.5.1-7 Table 14.2.1.1.3, Listing 16.2.6

- 0.02% STN1013900 及び 0.04% STN1013900 を投与した試験眼におけるベースラインからの眼圧下降の平均値は、投与後のすべての時点でプラセボを投与した試験眼との比較で統計的に有意に大きかった。
- 副次解析の PP 解析対象集団においても、同様の結果が示され、有効性評価項目の主解析が裏付けられた。

表 2.7.6.9-8. Actual Mean and Mean Change from Diurnally Adjusted Baseline in Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Visit - Observed Data (Intent-to-Treat Population)

	0.02% STN1013900 N=14		0.04% STN1013900 N=14		Placebo N=12	
Visit Statistic	**Actual**	**Change from Baseline**	**Actual**	**Change from Baseline**	**Actual**	**Change from Baseline**
V1: Screening						
n [2]	14		14		12	
Mean (SD)	18.54 (3.394)		19.21 (3.136)		18.88 (3.331)	
Median	16.75		18.50		18.25	
Min, Max	15.0, 24.5		15.0, 23.5		15.0, 23.5	
Diff from Placebo [1]	-0.34		0.34			
95% 2-Sided CI	(-3.07, 2.39)		(-2.28, 2.96)			
p-value	0.7999		0.7915			
V2: Qual #1,08:00 Hours						
n [2]	14		14		12	
Mean (SD)	18.54 (2.977)		20.46 (3.494)		20.13 (2.893)	
Median	17.75		20.50		19.75	
Min, Max	15.0, 25.5		15.0, 27.5		17.0, 25.0	
Diff from Placebo [1]	-1.59		0.34			
95% 2-Sided CI	(-3.98, 0.80)		(-2.29, 2.96)			
p-value	0.1820		0.7919			
V3: Qual #2, Day 1,08:00						
n [2]	14		14		12	
Mean (SD)	18.39 (3.127)		20.43 (3.842)		20.21 (2.407)	
Median	17.75		20.25		20.25	
Min, Max	15.0, 24.0		16.0, 28.5		16.0, 23.5	
Diff from Placebo [1]	-1.82		0.22			
95% 2-Sided CI	(-4.10, 0.47)		(-2.43, 2.87)			
p-value	0.1148		0.8652			
V3: Qual #2, Day 1,10:00 Hours						
n [2]	14		14		12	

Confidential

	0.02% STN1013900 N=14		0.04% STN1013900 N=14		Placebo N=12	
Visit Statistic	**Actual**	**Change from Baseline**	**Actual**	**Change from Baseline**	**Actual**	**Change from Baseline**
Mean (SD)	18.07 (2.861)		20.07 (4.038)		19.54 (3.056)	
Median	17.50		20.75		19.00	
Min, Max	15.0, 24.0		15.0, 29.5		15.0, 24.5	
Diff from Placebo [1]	-1.47		0.53			
95% 2-Sided CI	(-3.87, 0.93)		(-2.41, 3.47)			
p-value	0.2177		0.7132			
V3: Qual #2, Day 1,16:00						
n [2]	14		14		12	
Mean (SD)	18.29 (2.799)		20.07 (3.413)		19.08 (2.704)	
Median	17.50		20.50		19.50	
Min, Max	15.0, 23.0		15.0, 27.5		15.0, 22.5	
Diff from Placebo [1]	-0.80		0.99			
95% 2-Sided CI	(-3.04, 1.44)		(-1.54, 3.51)			
p-value	0.4690		0.4270			
V4: Week 1,08:00 Hours						
n [2]	14	14	13	13	12	12
Mean (SD)	13.54 (3.461)	-4.86 (1.781)	15.12 (3.404)	-5.65 (1.599)	17.42 (3.722)	-2.79 (1.827)
Median	12.50	-5.00	15.00	-5.50	16.75	-2.75
Min, Max	9.5, 18.5	-7.5, -1.5	10.5, 23.0	-8.0, -3.5	12.5, 23.5	-6.0, 0.5
Diff from Placebo [1]	-3.88	-2.07	-2.30	-2.86		
95% 2-Sided CI	(-6.79, -0.97)	(-3.53, -0.60)	(-5.25, 0.65)	(-4.28, -1.44)		
p-value	0.0111*	0.0076**	0.1200	0.0004***		
V4: Week 1,10:00 Hours						
n [2]	14	14	13	13	12	12
Mean (SD)	13.21 (2.751)	-4.86 (2.484)	14.77 (2.563)	-5.69 (1.820)	17.75 (3.646)	-1.79 (2.320)
Median	13.25	-4.50	14.00	-5.50	17.25	-1.75
Min, Max	9.5, 17.5	-8.5, 0.0	12.0, 20.0	-9.5, -4.0	12.0, 24.0	-6.5, 2.5
Diff from Placebo [1]	-4.54	-3.07	-2.98	-3.90		

Visit Statistic	0.02% STN1013900 N=14		0.04% STN1013900 N=14		Placebo N=12	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
95% 2-Sided CI	(-7.13, -1.94)	(-5.02, -1.11)	(-5.57, -0.39)	(-5.62, -2.18)		
p-value	0.0014**	0.0035**	0.0260*	<0.0001***		
V4: Week 1,16:00 Hours						
n [2]	14	14	13	13	12	12
Mean (SD)	12.93 (3.149)	-5.36 (2.023)	14.77 (3.370)	-5.69 (1.451)	16.29 (3.708)	-2.79 (2.927)
Median	13.50	-5.75	15.50	-6.00	15.50	-2.75
Min, Max	9.0, 18.0	-8.5, -2.5	10.0, 21.0	-8.0, -3.0	12.0, 24.5	-7.0, 2.0
Diff from Placebo [1]	-3.36	-2.57	-1.52	-2.90		
95% 2-Sided CI	(-6.14, -0.59)	(-4.58, -0.55)	(-4.45, 1.41)	(-4.79, -1.01)		
p-value	0.0196*	0.0146*	0.2933	0.0042**		
V5: Week 2,08:00 Hours						
n [2]	13	13	13	13	11	11
Mean (SD)	12.77 (3.251)	-5.73 (2.204)	14.27 (3.011)	-6.50 (1.904)	17.68 (4.197)	-2.36 (2.259)
Median	11.50	-6.00	14.00	-7.00	16.50	-2.00
Min, Max	7.5, 16.5	-9.5, -1.5	10.0, 21.0	-10.0, -3.0	11.0, 24.0	-5.0, 0.5
Diff from Placebo [1]	-4.91	-3.37	-3.41	-4.14		
95% 2-Sided CI	(-8.07, -1.76)	(-5.26, -1.47)	(-6.47, -0.35)	(-5.90, -2.38)		
p-value	0.0038**	0.0013**	0.0304*	<0.0001***		
V5: Week 2,10:00 Hours						
n [2]	13	13	13	13	11	11
Mean (SD)	13.12 (3.343)	-4.96 (2.066)	13.85 (2.853)	-6.62 (2.284)	17.64 (3.384)	-2.09 (1.960)
Median	13.00	-5.50	13.00	-6.00	18.00	-1.50
Min, Max	8.5, 18.5	-8.0, 0.0	10.0, 18.5	-11.5, -3.5	12.0, 23.5	-5.0, 0.5
Diff from Placebo [1]	-4.52	-2.87	-3.79	-4.52		
95% 2-Sided CI	(-7.38, -1.66)	(-4.59, -1.16)	(-6.43, -1.15)	(-6.34, -2.70)		
p-value	0.0034**	0.0022**	0.0069**	<0.0001***		
V5: Week 2,16:00 Hours						
n [2]	13	13	13	13	11	11

Confidential

Visit Statistic	0.02% STN1013900 N=14		0.04% STN1013900 N=14		Placebo N=12	
	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline	Actual	Change from Baseline
Mean (SD)	13.19 (3.977)	-5.15 (2.688)	13.85 (2.633)	-6.62 (2.476)	17.45 (3.581)	-1.45 (2.196)
Median	13.00	-6.00	13.00	-6.00	16.00	-0.50
Min, Max	7.5, 20.0	-9.0, 0.0	10.0, 18.0	-11.0, -3.5	13.0, 23.0	-5.5, 0.5
Diff from Placebo [1]	-4.26	-3.70	-3.61	-5.16		
95% 2-Sided CI	(-7.49, -1.03)	(-5.80, -1.60)	(-6.24, -0.97)	(-7.16, -3.16)		
p-value	0.0120*	0.0014**	0.0095**	<0.0001***		
V6: Week 4,08:00 Hours						
n [2]	14	14	13	13	12	12
Mean (SD)	13.54 (3.949)	-4.86 (2.499)	15.15 (3.400)	-5.62 (1.734)	17.96 (3.306)	-2.25 (1.853)
Median	13.50	-5.25	15.00	-5.00	18.00	-2.50
Min, Max	7.0, 19.5	-9.0, 0.0	10.5, 21.5	-10.0, -4.0	13.0, 23.5	-6.5, 0.0
Diff from Placebo [1]	-4.42	-2.61	-2.80	-3.37		
95% 2-Sided CI	(-7.40, -1.44)	(-4.41, -0.80)	(-5.58, -0.03)	(-4.85, -1.88)		
p-value	0.0053**	0.0066**	0.0481*	0.0001***		
V6: Week 4,10:00 Hours						
n [2]	14	14	13	13	12	12
Mean (SD)	13.00 (3.425)	-5.07 (2.102)	15.77 (3.127)	-4.69 (2.165)	17.17 (3.420)	-2.38 (2.024)
Median	12.50	-5.25	17.00	-4.50	16.25	-2.00
Min, Max	7.5, 18.5	-8.5, 0.0	12.0, 20.5	-11.0, -2.0	12.0, 24.0	-6.5, 0.0
Diff from Placebo [1]	-4.17	-2.70	-1.40	-2.32		
95% 2-Sided CI	(-6.95, -1.39)	(-4.37, -1.02)	(-4.11, 1.31)	(-4.06, -0.58)		
p-value	0.0050**	0.0029**	0.2969	0.0112*		
V6: Week 4,16:00 Hours						
n [2]	14	14	13	13	12	12
Mean (SD)	13.29 (4.008)	-5.00 (2.987)	15.12 (3.441)	-5.35 (2.696)	17.29 (3.683)	-1.79 (2.624)
Median	13.25	-5.25	14.50	-6.00	16.25	-1.75
Min, Max	7.0, 19.0	-9.0, 0.5	10.0, 22.5	-10.5, 0.0	13.0, 23.0	-6.0, 2.0
Diff from Placebo [1]	-4.01	-3.21	-2.18	-3.55		

Confidential

	0.02% STN1013900 N=14		0.04% STN1013900 N=14		Placebo N=12	
Visit Statistic	**Actual**	**Change from Baseline**	**Actual**	**Change from Baseline**	**Actual**	**Change from Baseline**
95% 2-Sided CI	(-7.14, -0.87)	(-5.50, -0.91)	(-5.12, 0.77)	(-5.76, -1.35)		
p-value	0.0145*	0.0081**	0.1403	0.0029**		

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

1. 2-sided CIs and p-values are based on 2-sample t-tests comparing 0.02% STN1013900 QD and 0.04% STN1013900 QD with Placebo.
2. Subject 203-014 (0.02% STN1013900) and Subject 239-001 (placebo) did not have Visit 5 data. Subject 216-003 (0.04% STN1013900) discontinued from the study at Visit 3.

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

Source: 添付資料 5.3.5.1-7 Table 14.2.2.1, Listing 16.2.6

Confidential

- 0.02% STN1013900 及び 0.04% STN1013900 を投与した試験眼におけるベースラインからの眼圧下降率の平均値は、投与後のすべての時点でプラセボを投与した試験眼との比較で統計的に有意に大きかった。

表 2.7.6.9-9. Mean Percent Change from Baseline in Study Eye Intraocular Pressure at Each Post-dose Time Point (Intent-to-Treat Population)

Visit Statistic	0.02% STN1013900 N=14	0.04% STN1013900 N=14	Placebo N=12
Percent Change (%)			
V4: Week 1,08:00 Hours			
n [1]	14	13	12
Mean (SD)	-26.97 (10.641)	-27.41 (6.909)	-14.51 (9.641)
Median	-29.17	-27.66	-14.85
Min, Max	-41.7, -8.6	-41.7, -17.0	-30.0, 2.2
Difference from Placebo [2]	-12.46	-12.90	
95% 2-Sided CI	(-20.73, -4.18)	(-19.80, -6.00)	
p-value	0.0048**	0.0008***	
V4: Week 1,10:00 Hours			
n [1]	14	13	12
Mean (SD)	-26.61 (12.607)	-27.46 (4.774)	-9.14 (12.401)
Median	-27.40	-25.00	-8.83
Min, Max	-44.4, 0.0	-39.1, -22.7	-32.5, 14.3
Difference from Placebo [2]	-17.47	-18.32	
95% 2-Sided CI	(-27.63, -7.32)	(-25.98, -10.67)	
p-value	0.0016**	<0.0001***	
V4: Week 1,16:00 Hours			
n [1]	14	13	12
Mean (SD)	-29.71 (11.424)	-28.34 (8.333)	-14.57 (14.257)
Median	-30.91	-26.19	-16.40
Min, Max	-43.8, -12.2	-39.4, -15.0	-35.0, 8.9
Difference from Placebo [2]	-15.14	-13.77	
95% 2-Sided CI	(-25.53, -4.75)	(-23.34, -4.21)	
p-value	0.0061**	0.0067**	
V5: Week 2,08:00 Hours			
n [1]	13	13	11
Mean (SD)	-31.24 (11.914)	-31.22 (7.824)	-12.69 (12.325)
Median	-29.79	-33.33	-10.00
Min, Max	-53.1, -8.6	-41.7, -18.2	-31.3, 2.2
Difference from Placebo [2]	-18.55	-18.53	
95% 2-Sided CI	(-28.83, -8.27)	(-27.13, -9.93)	
p-value	0.0011**	0.0002***	
V5: Week 2,10:00 Hours			
n [1]	13	13	11
Mean (SD)	-27.82 (12.599)	-32.15 (7.718)	-10.56 (10.453)
Median	-29.41	-31.82	-7.69
Min, Max	-46.9, 0.0	-43.5, -19.6	-27.0, 3.0
Difference from Placebo [2]	-17.26	-21.59	
95% 2-Sided CI	(-27.18, -7.34)	(-29.29, -13.89)	
p-value	0.0016**	<0.0001***	

Visit Statistic	0.02% STN1013900 N=14	0.04% STN1013900 N=14	Placebo N=12
V5: Week 2,16:00 Hours			
n [1]	13	13	11
Mean (SD)	-28.88 (15.460)	-32.02 (9.799)	-7.79 (11.177)
Median	-30.43	-30.30	-2.70
Min, Max	-50.0, 0.0	-50.0, -20.0	-27.5, 2.2
Difference from Placebo [2]	-21.09	-24.23	
95% 2-Sided CI	(-32.71, -9.46)	(-33.10, -15.35)	
p-value	0.0011**	<0.0001***	
V6: Week 4,08:00 Hours			
n [1]	14	13	12
Mean (SD)	-27.08 (14.977)	-27.28 (7.097)	-11.44 (9.515)
Median	-28.04	-25.00	-11.65
Min, Max	-54.8, 0.0	-41.7, -17.0	-32.5, 0.0
Difference from Placebo [2]	-15.65	-15.85	
95% 2-Sided CI	(-26.01, -5.28)	(-22.75, -8.94)	
p-value	0.0047**	<0.0001***	
V6: Week 4,10:00 Hours			
n [1]	14	13	12
Mean (SD)	-28.53 (13.242)	-22.79 (7.371)	-12.16 (9.922)
Median	-27.21	-22.73	-9.39
Min, Max	-53.1, 0.0	-37.3, -8.9	-30.2, 0.0
Difference from Placebo [2]	-16.37	-10.63	
95% 2-Sided CI	(-25.98, -6.75)	(-17.82, -3.44)	
p-value	0.0018**	0.0056**	
V6: Week 4,16:00 Hours			
n [1]	14	13	12
Mean (SD)	-27.93 (17.416)	-26.22 (11.819)	-9.41 (13.479)
Median	-27.78	-30.43	-9.28
Min, Max	-56.3, 2.9	-39.4, 0.0	-30.0, 9.5
Difference from Placebo [2]	-18.52	-16.82	
95% 2-Sided CI	(-31.29, -5.74)	(-27.29, -6.35)	
p-value	0.0063**	0.0030**	

Note: Baseline refers to the Visit 3 data at the corresponding time point (i.e., diurnally adjusted baseline or mean diurnal baseline).
*p-value < 0.05; **p-value < 0.01; ***p-value < 0.001.
1. Subject 203-014 (0.02% STN1013900) and Subject 239-001 (placebo) did not have Visit 5 data. Subject 216-003 (0.04% STN1013900) discontinued from the study at Visit 3.
2. 2-sided CIs and p-values are based on 2-sample t-tests comparing 0.02% STN1013900 QD and 0.04% STN1013900 QD with Placebo.
Source: 添付資料 5.3.5.1-7 Table 14.2.4, Listing 16.2.6

2.7.6.9.2.5 安全性

- 本試験では、重篤な治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) 又は死亡は報告されなかった。
- 0.04% STN1013900 群の 1 例は、TEAE（結膜充血及び眼そう痒症）により試験を中止した。

- 本試験で報告された TEAE の大半が眼の AE であり、0.02% STN1013900 群の 10 例(66.7%)、0.04% STN1013900 群の 11 例 (78.6%)、プラセボ群の 3 例 (25%) で 1 件以上の眼の TEAE が認められた。大部分の事象は軽度であった。
- 0.02% STN1013900 群 (66.7%) 及び 0.04% STN1013900 群 (78.6%) で報告されたすべての TEAE 及びプラセボ群の 2 件 (16.7%)は治験薬と関連ありと判断された。
- 眼以外の TEAE は、プラセボ群の 2 例 (16.7%) のみであった。

表 2.7.6.9-10. Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events, by Treatment Group (Safety Population)

	0.02% STN1013900 N = 15 n (%)	0.04% STN1013900 N = 14 n (%)	Placebo N = 12 n (%)
Number of TEAEs	14	21	5
Number of Subjects with ≥ 1 TEAE	10 (66.7)	11 (78.6)	4 (33.3)
Number of Ocular TEAEs	14	21	3
Number Subjects with ≥ 1 Ocular TEAE	10 (66.7)	11 (78.6)	3 (25.0)
Number of Non-Ocular TEAEs	0	0	2
Number Subjects with ≥ 1 Non-Ocular TEAE	0	0	2 (16.7)
Number of Serious TEAEs	0	0	0
Number Subjects with ≥ 1 Serious TEAE	0	0	0
Number of Treatment-Related TEAEs	14	21	2
Number Subjects with ≥ 1 Treatment-Related TEAE	10 (66.7)	11 (78.6)	2 (16.7)
Number of Treatment-Related Serious TEAEs	0	0	0
Number Subjects with ≥ 1 Treatment-Related Serious TEAE	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity			
Mild	10 (66.7)	10 (71.4)	3 (25.0)
Moderate	0	1 (7.1)	1 (8.3)
Severe	0	0	0
Number Subjects with TEAE Resulting in Test Article Discontinuation	0	1 (7.1)	0
Number Subjects with TEAE Resulting in Death	0	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.

Source: 添付資料 5.3.5.1-7 Table 14.3.1, Listing 16.2.7.1, 16.2.7.2

Confidential

- 結膜充血は最も多く報告された眼の TEAE であり、0.02% STN1013900 群の 66.7%、0.04% STN1013900 群の 71.4%、プラセボ群の 8.3%の試験眼で認められた。

表 2.7.6.9-11. Number and Percentage of Subjects with Ocular Treatment-Emergent Adverse Events, by Treatment Group, System Organ Class, and Preferred Term (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 N = 15 n (%)	0.04% STN1013900 N = 14 n (%)	Placebo N = 12 n (%)	All Subjects N = 41 n (%)	p-value [1]
Any Ocular TEAEs	10 (66.7)	11 (78.6)	3 (25.0)	24 (58.5)	0.0542/ 0.0162*
Eye Disorders	10 (66.7)	11 (78.6)	3 (25.0)	24 (58.5)	0.0542/ 0.0162*
Conjunctival hyperaemia	10 (66.7)	10 (71.4)	1 (8.3)	21 (51.2)	0.0047**/ 0.0017**
Eye pruritus	0	2 (14.3)	1 (8.3)	3 (7.3)	0.4444/ >0.9999
Conjunctival haemorrhage	0	2 (14.3)	0	2 (4.9)	---/ 0.4831
Dry eye	0	1 (7.1)	1 (8.3)	2 (4.9)	0.4444/ >0.9999
Vision blurred	2 (13.3)	0	0	2 (4.9)	0.4872/ ---
Eyelid margin crusting	0	1 (7.1)	0	1 (2.4)	---/ >0.9999
Eyelids pruritus	0	1 (7.1)	0	1 (2.4)	---/ >0.9999
General disorders and administration site conditions	1 (6.7)	1 (7.1)	0	2 (4.9)	>0.9999/ >0.9999
Instillation site foreign body sensation	1 (6.7)	0	0	1 (2.4)	>0.9999/ ---
Instillation site pain	0	1 (7.1)	0	1 (2.4)	---/ >0.9999

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.

Note: n is the number of subjects with at least one adverse event in the SOC and PT.

Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.

When reporting incidence, a subject will only be counted once if they ever experience an event within the SOC or individual PT. SOCs and PTs within each SOC are ordered by descending incidence values based on All Subjects.

Ocular TEAEs are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 20.0.

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

1. p-values, expressed as p1/p2, are from Fisher's exact tests comparing the incidence between 0.02% STN1013900 QD and 0.04% QD and Placebo.

Source: 添付資料 5.3.5.1-7 Table 14.3.2.1, Listing 16.2.7.1

- 臨床検査結果、バイタルサイン評価又は眼科検査において、試験眼に安全性の懸念となる臨床的に重大なその他の所見はなかった。

2.7.6.9.2.6 結論

有効性の結論：

STN1013900 点眼液（0.02%及び 0.04%）は、OAG 又 OHT と診断された日系人被験者の眼圧下降に有効であると考えられた。

安全性の結論：

OAG 又は OHT と診断された日系人被験者の上昇した眼圧に対する連日の投与では、STN1013900 点眼液（0.02%及び 0.04%）は安全であり、忍容性も概ね良好であった。

2.7.6.10　外国第Ⅱ相比較試験（AR-13324-CS206）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-8

治験の標題: 眼圧上昇患者を対象とした、0.02% STN1013900 点眼液投与後の線維柱帯を介した房水流出機能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] 他、計 2 名	
治験実施施設: [redacted] 他、計 2 医療機関	
医学専門家: 該当なし	
公表文献: 該当なし	
治験期間: 2017 年 9 月 22 日～2018 年 4 月 19 日	開発のフェーズ: 第Ⅱ相

2.7.6.10.1　治験方法の概略

2.7.6.10.1.1　目的

（1）　主要目的

POAG 又は OHT 患者を対象として、0.02% STN1013900 点眼液による線維柱帯を介した房水流出機能への作用をプラセボと比較評価する。

（2）　副次目的

POAG 又は OHT 患者を対象として、0.02% STN1013900 点眼液による眼圧 (IOP) 及び上強膜静脈圧 (EVP) への作用をプラセボと比較評価する。

0.02% STN1013900 点眼液の眼局所及び全身安全性を評価する。

2.7.6.10.1.2　治験方法

本試験は、線維柱帯を介した房水流出機能に対する 0.02% STN1013900 点眼液投与の作用を評価することを目的に、アメリカの 2 施設で実施した二重遮蔽、プラセボ対照、一対比較試験であった。原発性開放隅角緑内障 (POAG) 又は高眼圧症 (OHT) の 18 歳以上の成人被験者を対象に、STN1013900 点眼液を試験眼に、プラセボを対側眼に 1 日 1 回、朝に 1 滴（QD、午前 8:00～10:00 の間）投与した。治験薬は 7 日間連続投与したが、被験者の試験参加期間（必要に応じて前投与からの休薬期間を含む）は最長 7 週間であった。

両眼が現在 POAG 又は OHT と診断されており（片眼の POAG 及び対側眼の OHT も許容された）、未治療又は眼圧下降薬の局所投与を受けている被験者が本試験への登録に適格であった。必要な場合、試験参加に同意した被験者は、その時点で使用していた治療薬の種類に応じて、眼圧下降薬を最低の定められた期間（5 日～4 週間以上）休薬した。被験者は、適格性確認来院（来院 2、1 日目、ベースライン）の 6 週間前までに実施するスクリーニング来院（来院 1）と、投与期間の 6 日後（来院 3、8 日目、終了時）に実施する最終来院の計 3 回来院し、最終来院では治験実施医療機関のスタッフのメンバーが 8:00 の評価終了後に 7 回目の投与を行った。

2.7.6.10.1.3　被験者数

計画時 20 例

2.7.6.10.1.4　診断及び主な組入れ基準

(1) 対象被験者

POAG 又は OHT 患者

(2) 選択基準

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

1. 18 歳以上であること
2. 両眼の POAG 又は OHT の診断（片眼の OAG 及び対側眼の OHT は許容された）
3. 適格性確認来院（1 日目、ベースライン）時の両眼の眼圧が非投薬時（休薬後又は未治療）に、8:00 時点で 20 mmHg 超かつ 30 mmHg 未満並びに 13:00 及び 16:00 時点で 17 mmHg 超かつ 30 mmHg 未満であること
4. Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) チャートの最小視角の対数目盛 (logMAR) で、各眼の矯正視力が+1.0 以上（各眼がスネレン視力表で 20/200 以上に相当）
5. 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

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

眼科：

1. 本試験の有効性評価項目の解釈又は安全性の評価に支障を来す可能性がある臨床的に重大な眼疾患（例、角膜浮腫、ぶどう膜炎又は重度の乾性角結膜炎等）、緑内障による障害が重度なために眼圧下降薬の 1 ヵ月間の休薬は安全ではないと判断された被験者を含む
2. 偽落屑又は色素散乱の緑内障、閉塞隅角緑内障の既往又は狭隅角（治験責任医師による評価、例、Shaffer 尺度でグレード 2 以下等）。注：レーザー周辺虹彩切開術歴は不可とした
3. いずれかの眼の眼圧が 30 mmHg 以上（非投薬時）（この基準から除外された者は、適格性の再確認を試みてはならない）
4. いずれかのベースライン時点における両眼の 4 mmHg 超の眼圧差（非投薬時）
5. 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：本除外基準の目的上、固定用量の配合剤は 2 剤としてカウントする
6. 製剤のいずれかの成分（例、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
7. いずれかの眼の緑内障眼内手術歴又は緑内障レーザー手術歴
8. いずれかの眼の屈折矯正手術歴［例、放射状角膜切開術、レーザー屈折矯正角膜切除術 (PRK)、レーザー角膜切削形成術 (LASIK)、角膜クロスリンキング等］
9. いずれかの眼のスクリーニング前 6 ヵ月以内の眼外傷、又はスクリーニング前 3 ヵ月以内の眼手術若しくは屈折矯正手術以外のレーザー治療
10. いずれかの眼の感染又は炎症の最近又は現在のエビデンス。スクリーニング時のいずれかの眼の臨床的に重大な眼瞼炎、結膜炎の現在のエビデンス、又は単純ヘルペス若しくは帯状疱疹性角膜炎の既往歴

Confidential

11. いずれかの眼のスクリーニング前 30 日以内の眼科用薬の使用。ただし、以下は除外される。a) 眼圧下降薬（与えられたスケジュールに従ってウォッシュアウトしなければならない）、b) 眼瞼スクラブ（スクリーニング前に使用していてもよいが、スクリーニング後には使用してはならない）、又は c) 眼乾燥用の潤滑点眼薬（試験期間中に使用してもよい）
12. スクリーニング時に、いずれかの眼の平均中心角膜厚が 620 μm を超える
13. いずれかの眼の信頼できる圧平眼圧計の使用を妨げる何らかの異常（例、円錐角膜等）
14. 来院 2／1 日目における EVP 測定実施前の適切な上強膜静脈の欠如［1 施設のみ (Mayo Clinic) に適用］

全身性：

15. スクリーニング前 6 週間以内の臨床検査における試験結果に影響を及ぼす可能性のある臨床的に重大な異常（治験責任医師の判断による）。本試験では、妊娠可能な女性の妊娠検査及びバイタルサイン以外の臨床検査は実施しなかった
16. 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）
17. スクリーニング前 60 日以内の何らかの介入試験への参加
18. スクリーニング前 30 日以内又は予想される試験期間中に眼圧に影響を及ぼす可能性のある全身投与薬［副腎皮質ステロイドを含む薬剤等で全身投与の経路は問わない（例、吸入ステロイド等）］
19. 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

2.7.6.10.1.5　投与方法

(1)　治験製剤

被験薬：0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：228512

対照薬：STN1013900 プラセボ点眼液：ロット番号：273291

(2)　用法・用量

0.02% STN1013900 点眼液：1 回 1 滴、QD（午前：8:00～10:00）、試験眼点眼

STN1013900 プラセボ点眼液：1 回 1 滴、QD（午前：8:00～10:00）、対側眼点眼

(3)　投与期間

7 日間

2.7.6.10.1.6　検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1. Schedule of Events

Day (D)/Week(W)/Month(M)	Screening	Qualification/Day 1			Exit/Day 8		
Visit	1	2/Baseline[7]			3/On-Drug[7]		
Hour	--	08:00	13:00	16:00	08:00	13:00	16:00
Informed Consent	X						
Inclusion/Exclusion	X	X	X	X			
Demography	X						
Medical/Ophthalmic History	X						
HR/BP	X	X			X		
Pregnancy Test[1]	X						
Ocular Symptoms/AEs[2]	X	X			X		
Visual Acuity (ETDRS)	X	X			X		
IOP	X	X	X	X	X	X	X
Biomicroscopy	X	X			X		
Gonioscopy[3]	X						
Pachymetry[3]	X						
Ophthalmoscopy (Dilated)	X						
Eye-Drop Instillation Evaluation	X						
EVP[4]	X[6]		X	X		X	X
Tonography			X	X		X	X
Study Meds Dispensed				X			
Study Meds Instilled[5]					X		
Study Meds Collected					X		
Study Completed							X

Abbreviations: BP = blood pressure; HR = heart rate; meds = medications.

1. Pregnancy test for females of child-bearing potential only.
2. Ocular Symptoms: Subjects were queried at each visit "how are your eyes feeling" and TEAEs were documented on the AE form. Additional symptoms reported after screening and before randomization were documented on the medical history form.
3. Gonioscopy within 3 months prior to screening and pachymetry within 1 week of screening were acceptable.
4. Measurement of EVP was only conducted at 1 site (Mayo Clinic).
5. Study medications to be instilled after 08:00 hour measurements were completed on Day 8.
6. Assessment to determine suitable episcleral vein prior to performing EVP measurements at Visit 2/Day 1 and Visit 3/Day8.
7. A visit variation of ±30 minutes was allowed.

2.7.6.10.1.7 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経路の眼圧下降薬（処方薬又は市販薬）との併用は禁止された。禁止された眼科用薬には以下が含まれる：

- 縮瞳薬
- エピネフリン関連化合物
- 炭酸脱水酵素阻害薬（眼科用又は全身用）
- βアドレナリン受容体拮抗薬
- αアドレナリン受容体作動薬
- プロスタグランジン類

スクリーニング前の 30 日間から治験期間中、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除外基準とした。不整脈、高血圧等の治療でβアドレナリン受容体拮抗薬（βブロッカー）を服用して安定している被験者は、スクリーニング前 3 か月以内に用量又は投与レジメンが変更されていない場合に限り、試験参加可能とした。

コンタクトレンズの装用は少なくとも試験 1 週間前から治験期間中は装用を中止する必要があった。

2.7.6.10.1.8 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、来院 3（8 日目）の投与群別の線維柱帯を介した平均日中房水流出量（13:00 及び 16:00 の測定値の平均）のベースラインからの平均変化量であった。ベースラインの日中房水流出量は、来院 2（1 日目）の 13:00 及び 16:00 における測定値の平均と定義した。

2) 副次評価項目

- 来院 3（8 日目）の投与群別の平均日中眼圧（13:00 と 16:00 の測定値の平均）及び平均日中 EVP（13:00 と 16:00 の測定値の平均）のベースラインからの平均変化量
- 来院 3（8 日目）の投与群別のすべての房水動態（AHD：線維柱帯を介した房水流出機能、IOP、EVP）の日中平均値
- 来院 3（8 日目）の投与群別の 13:00 及び 16:00 時点におけるすべての AHD の平均値
- 8 日目の投与群別の 13:00 及び 16:00 の各時点におけるすべての AHD のベースラインからの平均変化量。個々の時点のベースラインは、来院 2（1 日目）の対応する測定値と定義した
- 来院 3（8 日目）の投与群別のすべての AHD の日中平均値のベースラインからの変化率（%）
- 来院 3（8 日目）の投与群別の 13:00 及び 16:00 の各時点におけるすべての AHD のベースラインからの変化率 (%)

(2) 安全性評価項目

- 眼の徴候及び症状／AE
- 視力
- 角膜、結膜、前房の評価を含む前眼部の細隙灯顕微鏡検査
- 散瞳下眼底検査（スクリーニングのみ）
- 角膜厚測定及び隅角鏡検査（スクリーニングのみ）
- 心拍数及び血圧

2.7.6.10.1.9 統計手法

(1) 解析対象集団

1) mITT 解析対象集団

mITT 解析対象集団には、以下の基準を満たす無作為化されたすべての被験者が含まれた

1. 治験薬を少なくとも 1 回投与された
2. ベースライン及びベースライン後のすべての線維柱帯流出能測定が行われた

Confidential

3. STN1013900 点眼液を投与された眼が、ベースライン平均日中眼圧より少なくとも 2 mmHg 低い平均日中眼圧である（レスポンダー）

本集団は、実際に受けた投与に従って解析された。mITT 解析対象集団は、有効性変数の主解析集団として用いた。

2） 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が含まれた。本集団は、実際に受けた投与に従って解析された。PP 解析対象集団の解析は副次的であった。

3） 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被験者が含まれた。本集団は、実際に受けた投与に従って解析された。安全性は、安全性解析対象集団を用いて解析された。

（2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的変数は、無作為化されたすべての被験者について要約された。

（3） 有効性

1） 主要評価項目

主要有効性評価項目は、来院 3（8 日目）の投与群別の線維柱帯を介した平均日中房水流出量（13:00 及び 16:00 の測定値の平均）のベースラインからの平均変化量であった。ベースラインの日中房水流出量は、来院 2（1 日目）の 13:00 及び 16:00 における測定値の平均と定義した。

主要評価項目に基づく帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりであった。

H01：8 日目における線維柱帯を介した平均日中房水流出量のベースラインからの平均変化量の 0.02% STN1013900 点眼液を投与された試験眼とプラセボを投与された試験眼との差が 0。

H11：8 日目における線維柱帯を介した平均日中房水流出量のベースラインからの平均変化量の 0.02% STN1013900 点眼液を投与された試験眼とプラセボを投与された試験眼との差が 0 超。

帰無仮説は、対応のある t 検定 (α=0.05) を用いて検定した。片側 p 値、両側 90%信頼区間 (CI) 及び両側 95%CI を示した。線維柱帯を介した房水流出量は、連続変数の記述統計により投与群及び来院／時点別に要約し、被験者別に一覧にした。

2） 主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の解析

以下に、主要評価項目の副次解析と副次評価項目の解析を記載した。

平均日中眼圧及び EVP のベースラインからの平均変化量を、主要評価項目と同様に解析した。

有効性の主解析と同様に、AHD 測定値の日中平均の差及び個々の時点における平均値の差を対応のある t 検定で検定した。片側 p 値、両側 90%CI 及び両側 95%CI を示した。8 日目の日中平均値をベースライン時の日中平均値と比較し、8 日目の個々の時点をベースライン来院時の対応する時点と比較した各投与内の平均値も、対応のある t 検定を用いて検定した。これらについても同様の推測統計を示した。

各時点における AHD 測定値の日中平均のベースラインからの平均変化率及び AHD 測定値のベースラインからの平均変化率を対応のある t 検定を用いて検定した。これらについても同様の推測統計を示した。

すべての有効性の副次的評価項目を、連続変数による記述統計量を用いて投与群及び来院／時点別に要約した。

(4) 安全性

有害事象は、被験者が治験薬 (IP) の初回投与を受けた時点から被験者の試験参加が完了するまで記録した。したがって、電子症例報告書 (eCRF) で収集したすべての有害事象は、治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) であった。全体の要約として、TEAE が 1 件以上発現した被験者の数及び割合を示した。

眼機能の指標として、すべての来院時に ETDRS 法により視力を測定した。視力の観測値及びベースラインからの変化量（logMAR 単位）を、連続変数による記述統計量を用いて各投与群について来院別に要約した。ベースラインからの悪化の程度が異なる［3 ライン以上（logMAR 値 0.3 以上）の悪化を含む］被験者の割合を要約した。

各来院時に、結膜、角膜、前房、眼瞼、虹彩／瞳孔及び水晶体の細隙灯顕微鏡検査を行った。各来院時の各投与群の被験者数及び割合を用いて結果を要約した。割合は各投与群で反応が得られた被験者数に基づいて算出した。追跡調査来院とベースラインを比較するため、細隙灯顕微鏡検査パラメータのシフトテーブルを投与群別に作成した。

各来院時のバイタルサインは、連続変数による記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.10.2 結果の要約

2.7.6.10.2.1 症例の内訳

本試験では、20 例が無作為化、投与され、そのうち 18 例 (90.0%) が試験を完了した（表 2.7.6.10-2）。2 例が試験を中止した。1 例は有害事象（結膜充血）が要因であり、もう 1 例はプロトコル逸脱（選択／除外基準）が要因であった。

表 2.7.6.10-2. Summary of Subject Disposition (Randomized Population)

	All Subjects
	N = 20
Study Completion, n (%)	
Completed	18 (90.0%)
Discontinued	2 (10.0%)
Reasons for Subject Discontinuation, n (%)[1]	
Adverse Events	1 (50.0%)
Protocol Violations	1 (50.0%)
Other	0
Protocol Deviations, n (%)[2]	
Any Deviations	10 (50.0%)
Any Major Deviations	2 (10.0%)
Any Minor Deviations	9 (45.0%)

Note: Percentages are based on the number of randomized subjects unless otherwise noted.
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.
Source: 添付資料 5.3.5.1-8 Table 14.1.1.

2.7.6.10.2.2 解析対象集団

安全性解析対象集団には無作為化された 20 例全員が含まれ、mITT 解析対象集団には試験を完了した 18 例が含まれ、PP 解析対象集団には重大なプロトコル逸脱なく試験を完了した 17 例が含まれた（表 2.7.6.10-3）。

表 2.7.6.10-3. Summary of Analysis Populations (Randomized Population)

	All Subjects
	N = 20
Analysis Populations, n (%)	
Safety	20 (100.0%)
mITT	18 (90.0%)
PP	17 (85.0%)

Note: Percentages are based on the number of randomized subjects unless otherwise noted.
Source: 添付資料 5.3.5.1-8 Table 14.1.1.

2.7.6.10.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

表 2.7.6.10-4 に人口統計学的及びベースライン特性を示した。一対比較試験であるため、人口統計学的特性について投与間の比較は行わなかった。試験対象集団は 70.0% が女性 (14/20) で、平均年齢は 63.0±12.5 歳（範囲 28～77 歳）であった。被験者の大多数は白人 (70.0%、14/20)、ヒスパニック系以外 (95.0%、19/20) だった。

表 2.7.6.10-4. Demographics and Baseline Characteristics (Randomized Population)

	All Subjects
	N = 20
Sex, n (%)	
Male	6 (30.0%)
Female	14 (70.0%)
Age (years)	
n	20
Mean	63.0
SD	12.53
Median	66.0
Range (Min, Max)	(28, 77)
Age (years), n (%)	
<65	9 (45.0%)
≥65	11 (55.0%)
Race, n (%)	
Asian	1 (5.0%)
Black or African American	5 (25.0%)
Native American	0
Caucasian	14 (70.0%)
Other	0
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	1 (5.0%)
Not Hispanic or Latino	19 (95.0%)

Note: N in the header represents the number of randomized subjects and is used as the denominator for percentages. Age (years) is calculated as ([informed consent date – date of birth] / 365.25) truncated as an integer.
Source: 添付資料 5.3.5.1-8 Table 14.1.2.

2.7.6.10.2.4 有効性

(1) 主要評価項目

STN1013900 点眼液投与後、試験眼の線維柱帯を介した日中房水流出量の平均値がベースラインと比較して 0.04 μL/min/mmHg（約 35%）増加 (p=0.0004) するとともに、対側のプラセボ投与眼と比較して 0.03 μL/min/mmHg（約 25%）増加し (p=0.001)、いずれも統計的に有意な増加であった。

表 2.7.6.10-5. Mean Change from Baseline in Mean Diurnal Trabecular Outflow Facility (μL/min/mmHg, Average of 13:00 and 16:00 Hour Measurements) Per Treatment on Day 8 – mITT Population

	STN1013900 N=18		Placebo N=18	
	Observed	Change from Baseline	Observed	Change from Baseline
V2: Day 1/Baseline, Diurnal Mean				
n	18		18	
Mean	0.126		0.133	
SD	0.0375		0.0434	
Median	0.137		0.140	
Range (Min, Max)	(0.06, 0.19)		(0.05, 0.21)	
V3: Day 8/Exit, Diurnal Mean				
n	18	18	18	18
Mean	0.164	0.039	0.139	0.007
SD	0.0528	0.0401	0.0407	0.0275
Median	0.176	0.040	0.137	0.013
Range (Min, Max)	(0.09, 0.26)	(-0.07, 0.11)	(0.07, 0.23)	(-0.04, 0.05)
Difference from Placebo[1]	0.02	0.03		
One-sided p-value	0.0201	0.0010		
Two-sided 90% CI	(0.01, 0.04)	(0.02, 0.05)		
Two-sided 95% CI	(0.00, 0.05)	(0.01, 0.05)		
Difference from Baseline[2]	0.04		0.01	
One-sided p-value	0.0004		0.1497	
Two-sided 90% CI	(0.02, 0.05)		(0.00, 0.02)	
Two-sided 95% CI	(0.02, 0.06)		(-0.01, 0.02)	

Note: Baseline is the time-relevant measure at Visit 2 (Baseline Day 1) (e.g., measurement at 13:00 hours at Visit 2 was the baseline for the measurement at 13:00 hours at Visit 3). Diurnal mean = average of 13:00 and 16:00 hour measurements. Trabecular outflow facility was measured using Berkeley Bio-Engineering Tonography or V. Mueller Tonography.

1. Difference from placebo and p-values and CIs are from paired t-tests comparing STN1013900 with placebo.
2. Difference from baseline and p-values and CIs are from paired t-tests comparing Visit 3 with baseline.

Source: 添付資料 5.3.5.1-8 Table 14.2.1.

(2) 副次評価項目

STN1013900 点眼液は副次項目で試験眼に対して以下の作用を示した。

- 平均日中眼圧の変化は統計的に有意であり、ベースラインと比較して-4.5 mmHg (p<0.0001)、プラセボと比較して-3.6 mmHg (p<0.0001) であった。

Confidential

表 2.7.6.10-6. Mean and Mean Change from Baseline in IOP (mmHg) by Visit – mITT Population

	STN1013900 N=18			Placebo N=18		
Visit Statistic	Observed	Change from Baseline	Percent Change from Baseline	Observed	Change from Baseline	Percent Change from Baseline
V3: Day 8/Exit, 8:00 Hours						
n	18	18	18	18	18	18
Mean	20.653	-3.042	-12.610	23.556	-0.181	-0.606
SD	2.1931	2.5077	10.1077	2.2841	2.0307	8.6856
Median	20.500	-3.250	-14.365	22.875	-0.500	-1.997
Range (Min, Max)	(16.75, 25.00)	(-8.75, 1.50)	(-34.31, 6.59)	(20.00, 28.50)	(-3.25, 5.00)	(-13.04, 22.22)
Difference from Placebo[1]	-2.90	-2.86	-12.00			
One-sided p-value	0.0003	<0.0001	<0.0001			
Two-sided 90% CI	(-4.10, -1.70)	(-3.67, -2.05)	(-15.41, -8.60)			
Two-sided 95% CI	(-4.36, -1.45)	(-3.84, -1.88)	(-16.13, -7.87)			
Difference from Baseline[2]	-3.04			-0.18		
One-sided p-value[3]	<0.0001		<0.0001	0.3553		0.3854
Two-sided 90% CI	(-4.07, -2.01)		(-16.75, -8.47)	(-1.01, 0.65)		(-4.17, 2.96)
Two-sided 95% CI	(-4.29, -1.79)		(-17.64, -7.58)	(-1.19, 0.83)		(-4.93, 3.71)
V3: Day 8/Exit, 13:00 Hours						
n	18	18	18	18	18	18
Mean	18.931	-4.472	-19.077	22.208	-1.181	-4.989
SD	1.8447	1.4346	5.7893	2.1078	1.5760	6.6725
Median	18.625	-4.375	-18.711	22.125	-1.500	-6.667
Range (Min, Max)	(16.00, 22.25)	(-8.00, -2.00)	(-32.99, -8.99)	(18.25, 27.50)	(-4.75, 1.50)	(-20.65, 6.98)
Difference from Placebo[1]	-3.28	-3.29	-14.09			
One-sided p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
Two-sided 90% CI	(-4.45, -2.11)	(-3.89, -2.69)	(-16.90, -11.28)			
Two-sided 95% CI	(-4.70, -1.86)	(-4.02, -2.56)	(-17.49, -10.68)			
Difference from Baseline[2]	-4.47			-1.18		
One-sided p-value[3]	<0.0001		<0.0001	0.0028		0.0028
Two-sided 90% CI	(-5.06, -3.88)		(-21.45, -16.70)	(-1.83, -0.53)		(-7.73, -2.25)
Two-sided 95% CI	(-5.19, -3.76)		(-21.96, -16.20)	(-1.96, -0.40)		(-8.31, -1.67)
V3: Day 8/Exit, 16:00 Hours						
n	18	18	18	18	18	18
Mean	17.903	-4.569	-19.844	21.736	-0.778	-3.203
SD	2.1164	2.7477	10.7835	2.1291	2.2604	10.1865
Median	17.875	-3.875	-17.308	21.375	-0.750	-3.292
Range (Min, Max)	(14.50, 21.25)	(-10.75, -0.75)	(-42.16, -4.05)	(18.50, 26.25)	(-4.50, 5.00)	(-19.57, 23.53)
Difference from Placebo[1]	-3.83	-3.79	-16.64			
One-sided p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			

Confidential

	STN1013900 N=18			Placebo N=18		
Two-sided 90% CI	(-5.03, -2.63)	(-4.88, -2.70)	(-21.33, -11.96)			
Two-sided 95% CI	(-5.29, -2.38)	(-5.11, -2.47)	(-22.32, -10.96)			
Difference from Baseline[2]	-4.57			-0.78		
One-sided p-value[3]	<0.0001		<0.0001	0.0813		0.0999
Two-sided 90% CI	(-5.70, -3.44)		(-24.27, -15.42)	(-1.70, 0.15)		(-7.38, 0.97)
Two-sided 95% CI	(-5.94, -3.20)		(-25.21, -14.48)	(-1.90, 0.35)		(-8.27, 1.86)
V3: Day 8/Exit, Diurnal Mean						
n	18	18	18	18	18	18
Mean	18.417	-4.521	-19.568	21.972	-0.979	-4.227
SD	1.5671	1.5842	6.0713	1.9823	1.6009	6.9699
Median	18.688	-4.063	-19.500	22.125	-1.313	-5.776
Range (Min, Max)	(16.00, 21.13)	(-8.00, -2.50)	(-33.33, -11.24)	(19.50, 26.13)	(-3.75, 3.13)	(-16.13, 13.89)
Difference from Placebo[1]	-3.56	-3.54	-15.34			
One-sided p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
Two-sided 90% CI	(-4.68, -2.43)	(-4.30, -2.78)	(-18.74, -11.94)			
Two-sided 95% CI	(-4.92, -2.19)	(-4.47, -2.62)	(-19.47, -11.21)			
Difference from Baseline[2]	-4.52			-0.98		
One-sided p-value[3]	<0.0001		<0.0001	0.0094		0.0099
Two-sided 90% CI	(-5.17, -3.87)		(-22.06, -17.08)	(-1.64, -0.32)		(-7.09, -1.37)
Two-sided 95% CI	(-5.31, -3.73)		(-22.59, -16.55)	(-1.78, -0.18)		(-7.69, -0.76)

Note: Baseline is the time-relevant measure at Visit 2 (Baseline Day 1) (e.g., measurement at 13:00 hours at Visit 2 was the baseline for the measurement at 13:00 hours at Visit 3). Diurnal mean = average of 13:00 and 16:00 hour measurements. IOP was measured using a Pneumatonometer (Model 30 Classic, Reichert Inc., Buffalo, NY).

1. Difference from placebo and p-values and CIs are from paired t-tests comparing STN1013900 with placebo.
2. Difference from baseline and p-values and CIs are from paired t-tests comparing Visit 3 with baseline.
3. Percent (%) difference from baseline: p-values and CIs are from one sample t-tests testing %change from baseline is different from zero.

Source: 添付資料 5.3.5.1-8 Table 14.2.2.

- 平均日中 EVP のベースラインからの変化量は-0.8 mmHg (p=0.0113) であり、プラセボと比較してその差は-0.9 mmHg (p=0.0003) といずれも統計的に有意であった。

表 2.7.6.10-7. Mean and Mean Change from Baseline in EVP (mmHg) by Visit – mITT Population

	STN1013900 N=18			Placebo N=18		
Visit Statistic	Observed	Change from Baseline	Percent Change from Baseline	Observed	Change from Baseline	Percent Change from Baseline
V2: Day 1/Baseline, 13:00 Hours						
n	9			9		

	STN1013900 N=18			Placebo N=18		
Visit Statistic	Observed	Change from Baseline	Percent Change from Baseline	Observed	Change from Baseline	Percent Change from Baseline
Mean	7.529			7.496		
SD	1.3541			2.0728		
Median	7.630			7.230		
Range (Min, Max)	(5.37, 9.27)			(4.13, 11.57)		
V2: Day 1/Baseline, 16:00 Hours						
n	9			9		
Mean	7.837			7.197		
SD	1.2845			2.0494		
Median	8.400			6.830		
Range (Min, Max)	(5.93, 9.50)			(5.23, 11.57)		
V2: Day 1/Baseline, Diurnal Mean						
n	9			9		
Mean	7.683			7.346		
SD	1.3144			2.0157		
Median	8.015			7.400		
Range (Min, Max)	(5.65, 9.39)			(4.73, 11.57)		
V3: Day 8/Exit, 13:00 Hours						
n	9	9	9	9	9	9
Mean	7.102	-0.427	-4.760	7.307	-0.189	0.070
SD	1.1198	0.8702	11.0402	1.3287	1.0749	12.1722
Median	7.430	-0.470	-5.393	7.800	-0.170	-2.099
Range (Min, Max)	(5.43, 8.43)	(-1.77, 1.34)	(-19.09, 19.06)	(4.77, 8.83)	(-2.74, 0.74)	(-23.68, 15.50)
Difference from Placebo[1]	-0.20	-0.24	-4.83			
One-sided p-value	0.2225	0.1494	0.0554			
Two-sided 90% CI	(-0.68, 0.27)	(-0.64, 0.16)	(-9.84, 0.18)			
Two-sided 95% CI	(-0.79, 0.38)	(-0.73, 0.26)	(-11.04, 1.38)			
Difference from Baseline[2]	-0.43			-0.19		
One-sided p-value[3]	0.0898		0.1160	0.3062		0.5066
Two-sided 90% CI	(-0.97, 0.11)		(-11.60, 2.08)	(-0.86, 0.48)		(-7.48, 7.61)
Two-sided 95% CI	(-1.10, 0.24)		(-13.25, 3.73)	(-1.02, 0.64)		(-9.29, 9.43)
V3: Day 8/Exit, 16:00 Hours						
n	9	9	9	9	9	9
Mean	6.690	-1.147	-13.969	7.592	0.396	6.870
SD	0.9593	0.8565	8.8115	1.7043	0.5247	7.5333
Median	6.770	-1.000	-12.398	7.830	0.360	4.201
Range (Min, Max)	(5.07, 7.87)	(-3.00, -0.04)	(-31.58, -0.57)	(5.43, 10.93)	(-0.64, 1.10)	(-5.53, 18.74)
Difference from Placebo[1]	-0.90	-1.54	-20.84			
One-sided p-value	0.0476	<0.0001	<0.0001			
Two-sided 90% CI	(-1.79, -0.02)	(-1.99, -1.10)	(-26.38, -15.30)			
Two-sided 95% CI	(-2.00, 0.20)	(-2.09, -0.99)	(-27.71, -13.97)			
Difference from Baseline[2]	-1.15			0.40		
One-sided p-value[3]	0.0019		0.0007	0.9732		0.9872
Two-sided 90% CI	(-1.68, -0.62)		(-19.43, -8.51)	(0.07, 0.72)		(2.20, 11.54)
Two-sided 95% CI	(-1.81, -0.49)		(-20.74, -7.20)	(-0.01, 0.80)		(1.08, 12.66)

Confidential

	STN1013900 N=18			Placebo N=18		
Visit Statistic	Observed	Change from Baseline	Percent Change from Baseline	Observed	Change from Baseline	Percent Change from Baseline
V3: Day 8/Exit, Diurnal Mean						
n	9	9	9	9	9	9
Mean	6.896	-0.787	-9.465	7.449	0.103	3.103
SD	1.0112	0.8372	9.5044	1.4705	0.7094	7.7322
Median	7.000	-0.730	-8.474	7.880	0.415	5.559
Range (Min, Max)	(5.25, 8.15)	(-2.39, 0.65)	(-25.41, 9.22)	(5.27, 9.88)	(-1.69, 0.54)	(-14.61, 11.42)
Difference from Placebo[1]	-0.55	-0.89	-12.57			
One-sided p-value	0.0687	0.0003	0.0003			
Two-sided 90% CI	(-1.18, 0.07)	(-1.19, -0.59)	(-16.75, -8.38)			
Two-sided 95% CI	(-1.33, 0.22)	(-1.27, -0.51)	(-17.76, -7.38)			
Difference from Baseline[2]	-0.79			0.10		
One-sided p-value[3]	0.0113		0.0087	0.6632		0.8685
Two-sided 90% CI	(-1.31, -0.27)		(-15.36, -3.57)	(-0.34, 0.54)		(-1.69, 7.90)
Two-sided 95% CI	(-1.43, -0.14)		(-16.77, -2.16)	(-0.44, 0.65)		(-2.84, 9.05)

Note: Baseline is the time-relevant measure at Visit 2 (Baseline Day 1) (e.g., measurement at 13:00 hours at Visit 2 was the baseline for the measurement at 13:00 hours at Visit 3). Diurnal mean = average of 13:00 and 16:00 hour measurements.

1. Difference from placebo and p-values and CIs are from paired t-tests comparing STN1013900 with placebo.
2. Difference from baseline and p-values and CIs are from paired t-tests comparing Visit 3 with baseline.
3. Percent (%) difference from baseline: p-values and CIs are from one sample t-tests testing %change from baseline is different from zero.

Source: 添付資料 5.3.5.1-8 Table 14.2.3.

STN1013900 点眼液は AHD に対して以下の作用を示した。

- 房水流出機能の増加（ベースラインと比較して約 35%）
- 眼圧の下降（ベースラインと比較して約 20%）
- EVP の低下（ベースラインと比較して約 10%）
- ベースラインからのいずれの変化量も、プラセボと比較して統計的に有意であった。

2.7.6.10.2.5 安全性

- 安全性解析対象集団の 13 例 (65.0%) に TEAE が報告された。
- すべての TEAE が眼に関するもので、STN1013900 点眼液を投与した試験眼で報告された。プラセボを投与した対側眼では TEAE の報告はなかった。
- 被験者の最大の重症度別にみると、全ての TEAE は軽度（8 例）又は中等度（5 例）であった。
- 1 例が TEAE（軽度な結膜充血）により治験薬の投与を中止した。
- 重篤な TEAE の報告はなかった。

表 2.7.6.10-8. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events

	All Subjects N = 20 n (%)
Number of TEAEs	28
Number of Subjects with at least one TEAE	13 (65.0%)
Number of Ocular TEAEs	28
Number of Subjects with at least one Ocular TEAE	13 (65.0%)
Number of Subjects with at least one Ocular TEAE in STN1013900[1]	13 (65.0%)
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 at least one Serious TEAE	0
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Relationship[2]	
Not Related	0
Related	13 (65.0%)
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity[3]	
Mild	8 (40.0%)
Moderate	5 (25.0%)
Severe	0
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Early Discontinuation	1 (5.0%)
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. Subjects with AEs in both eyes will be counted in both treatments.
2. If a subject experienced more than one adverse event, the subject is counted only once for the maximum 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.
3. 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 5.3.5.1-8 Table 14.3.1.1

2.7.6.10.2.6 結論

POAG 又は OHT の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、線維柱帯を介した房水流出機能の増加及び EVP の低下により眼圧が下降した。

2.7.6.11 外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS301）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-9

治験の標題: 眼圧上昇患者を対象として 0.02%STN1013900 点眼液の安全性及び眼圧下降作用を 0.5%チモロール点眼液と比較評価する二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、3 ヵ月間試験
治験責任医師: [redacted] 他、計 37 名

Confidential

治験実施施設: [redacted] 他、計 37 医療機関	
医学専門家: 該当なし	
公表文献: 該当なし	
治験期間: 2014 年 6 月 11 日～2015 年 3 月 4 日	開発のフェーズ: 第Ⅲ相

2.7.6.11.1 治験方法の概略

2.7.6.11.1.1 目的

開放隅角緑内障又は高眼圧症の成人被験者（18 歳以上）及び小児被験者（0～2 歳）を対象に：

- 0.02% STN1013900 点眼液を両眼 (OU) に夜（午後）1 日 1 回 (QD) 投与したときの眼圧下降作用を、実薬対照である 0.5%チモロール点眼液の朝及び夜（午前及び午後）の 1 日 2 回 (BID) 投与と比較評価する。
- 0.02% STN1013900 点眼液を 3 ヵ月間（90 日間）両眼に QD（午後）投与したときの眼及び全身の安全性を評価する。

2.7.6.11.1.2 治験方法

本試験は、開放隅角緑内障及び／又は高眼圧症を伴う眼圧上昇の成人患者を対象に、0.02% STN1013900 点眼液を両眼に QD（午後）投与したときの安全性及び眼圧下降作用を 0.5%チモロール点眼液の BID（午前及び午後）投与と比較評価することを目的とした、二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、3 ヵ月間試験であった。本試験では、0～2 歳の小児被験者も組入れることとした。

登録前に、成人被験者はスクリーニング来院と必要に応じて前投与の眼圧下降薬のウォッシュアウトを許容するための適格性確認来院を 2 回行い、小児被験者はベースライン来院のみを行うこととした。適格基準を満たした被験者は治験実施医療機関によって層別化され、0.02% STN1013900 点眼液又はチモロールの投与を受けるように 1：1 の比で無作為に割付けられた。被験者は、90 日間にわたり両眼に BID（朝と夜）で遮蔽化された治験薬を自己投与するよう指示された。0.02% STN1013900 群の被験者については、割付けられた治験薬の遮蔽性を維持するため、遮蔽化された朝の投与はプラセボ、遮蔽化された夜の投与は 0.02% STN1013900 点眼液とした。自己投与が不可能と判断された被験者については、親／保護者又は介護者が治験薬を投与できることとした。治験薬割付けは、治験責任医師、治験チーム及び被験者に対して遮蔽化された。

治験薬投与開始後、全被験者が 15 日目（投与後 2 週）、43 日目（投与後 6 週）及び 90 日目（投与後 3 ヵ月）に来院した。

2.7.6.11.1.3 被験者数

約 90%の統計学的検出力を得るため、登録予定被験者数は 400 例（各投与群 200 例）とした。0～2 歳の小児被験者約 60 例（各投与群 30 例以上）を登録予定であった。

2.7.6.11.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象被験者

開放隅角緑内障又は高眼圧症の成人被験者（18 歳以上）及び小児被験者（0～2 歳）

(2) 成人の選択基準

- 18 歳以上であること
- 開放隅角緑内障 (OAG) 又は高眼圧症 (OHT) の診断。本試験に参加するためには、両眼がこの診断でなければならない。1 眼は OAG、対側眼は OHT の可能性がある
- 2～7 日間隔での 2 回の適格性確認来院時 (8:00) において、試験眼の投与前（ウォッシュアウト後）の眼圧が 20 mmHg 超、27 mmHg 未満。2 回目の適格性確認来院時の 10:00 及び 16:00 の眼圧が（同じ眼で）17 mmHg 超、27 mmHg 未満
- 各眼の Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) による矯正視力が+1.0 logMAR 以上（20/200 に相当）
- 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) 成人の除外基準

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。両眼の眼圧が 27 mmHg 以上（投薬前）又はスクリーニングの 30 日以内に 2 剤以上の眼圧下降薬を使用。注：固定用量配合剤は 2 剤とカウントする
- 使用する製剤のいずれかの成分（塩化ベンザルコニウム等）、局所麻酔剤又はβアドレナリン受容体拮抗剤に対する既知の過敏症
- いずれかの眼の緑内障眼内手術歴又は緑内障レーザー手術歴（放射状角膜切開、PRK、LASIK、角膜架橋等）
- いずれかの眼の屈折矯正手術歴
- いずれかの眼のスクリーニング前 6 ヵ月以内の眼外傷、又はスクリーニング前 3 ヵ月以内の眼手術若しくは屈折矯正手術以外のレーザー治療
- いずれかの眼の眼感染又は炎症の最近又は現在のエビデンス。いずれかの眼のスクリーニング時の臨床的に重大な眼瞼炎、結膜炎の現在のエビデンス、又は単純ヘルペス若しくは帯状疱疹性角膜炎の既往歴
- いずれかの眼のスクリーニング前 30 日以内の眼科用薬の使用。ただし、a) 眼圧下降薬（与えられたスケジュールに従ってウォッシュアウトしなければならない）、b) 眼瞼スクラブ（スクリーニング前に使用していてもよいが、スクリーニング後には使用してはならない）、又は c) ドライアイ用の潤滑点眼薬（試験期間中に使用してもよい）は除く
- 緑内障による重度の障害を含む試験に支障をきたした可能性のある臨床的に重大な眼疾患がいずれかの眼に認められ、眼圧下降薬の 1 ヵ月間のウォッシュアウトは安全ではないと判断された場合
- スクリーニング時のいずれかの眼の中心角膜厚が最大 620μm
- 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：

- スクリーニング時の臨床検査で、試験に影響を及ぼす可能性がある臨床的に重大な異常（治験責任医師の判断による）
- βアドレナリン受容体拮抗薬に対する既知の過敏症又は禁忌（慢性閉塞性肺疾患又は気管支喘息、異常に低い血圧又は心拍数、第 2 度又は第 3 度の心ブロック又はうっ血性心不全、重度の糖尿病等）

- 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（コントロール不良の糖尿病、重症筋無力症、肝疾患、腎疾患、内分泌疾患又は心血管疾患等）
- 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 日以内又は試験期間中に予想される眼圧に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

(4) 0～2 歳の小児被験者の選択基準

- 0～2 歳であること
- 眼圧上昇による緑内障の診断
- 治験責任医師の判断により試験の実施に禁忌となる事項がないこと
- 無水晶体緑内障又は隅角切開を受けていてもよいが、さらなる眼圧下降が必要であると治験責任医師が判断した被験者。被験者は、本試験への組入れ前 30 日間以上にわたって別の眼圧下降薬の投与を受けていてはならない。他の薬剤を使用しており、治験責任医師が安全であると判断した場合は、前治療薬を休薬し、スクリーニングを実施して試験に組入れることができることとした
- 親又は保護者が署名入りのインフォームドアセントを提出し、指示に従うことができること

(5) 0～2 歳の小児被験者の除外基準

- 本試験への参加が被験者にとって安全上のリスクになると治験責任医師が判断した症状又は懸念、麻酔下で複数回の検査が必要であること又は被験者のリスクを増大させる眼／全身の病態又は合併症

2.7.6.11.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

被験薬：0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：221011

STN1013900 プラセボ点眼液：ロット番号：220991

対照薬：0.5% チモロール点眼液：ロット番号：233640F 及び 229526F

(2) 用法・用量

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

STN1013900 プラセボ点眼液：1 回 1 滴、QD（午前、7:30～8:30）、両眼点眼

0.5% チモロール点眼液：1 回 1 滴、BID（午前 及び午後、7:30～8:30 及び 20:00～22:00）、両眼点眼

Confidential

(3) 投与期間

3 ヵ月間（90 日）

Confidential

2.7.6.11.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1. Schedule of Visits and Procedures for Adult Subjects

	Screening	Qual. #1	Qual. #2			Treatment								
Day (D)/Week (W)/Month (M)	--	–	D1			W2 (Day 15)			W6 (Day 43)			M3 (Day 90) (EXIT)		
Visit	1	2	3.0	3.1	3.2	4.0	4.1	4.2	5.0	5.1	5.2	6.0	6.1	6.2
Hour	--	08:00	08:00	10:00	16:00	08:00	10:00	16:00	08:00	10:00	16:00	08:00	10:00	16:00
Informed Consent	X													
Inclusion/Exclusion	X	X	X	X	X									
Washout[1]	X													
Demography	X													
Medical/Ophthalmic History	X	X	X											
Concomitant Medications	X	X	X			X			X			X		
Heart Rate/Blood Pressure	X	X	X			X			X			X		
Urine Pregnancy test[2]	X											X		
Clinical Labs (Chemistry/Hematology)	X												X	
Symptoms/Adverse Events (AEs)[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Comfort Test[4]						X			X			X		
Visual Acuity (ETDRS)	X	X	X			X			X			X		
Pupil Size			X									X		
Intraocular Pressure (IOP)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biomicroscopy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Gonioscopy[5]/ Pachymetry[6]	G/P													
Visual Field[5]	X											X		
Ophthalmoscopy (Dilated)	X													X
Eye-Drop Instillation Evaluation	X													
Study Dose (Self-administered)						X			X			X		
Study Medication Dispensed					X			X			X			
Study Medication Collected						X[7]			X[7]			X[7]		
Study Completed														X

Confidential

Abbreviations: ETDRS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; Qual = Qualification

Notes:
Qualifying IOP: At Qualification #1 and/or # 2, individuals who did NOT meet the requirements for minimum qualifying IOPs (IOP > 20 mmHg) could return for up to 2 additional qualification visits within 1 week of failing the first. Subjects who had IOP ≥ 27 mmHg (in both eyes) at Qualification #1 or #2 were not allowed to return.
Early Discontinuation: Visit 6 Procedures were to be completed.
Dosing: Investigational staff were to instruct subjects (or parent/guardian or caregiver) to administer their masked medication at home in both eyes between 07:30 and 08:30 hours (7:30 am and 8:30 am) and between 20:00 and 22:00 hours (8 pm and 10 pm) except during site visits. During site visits subjects brought medication to the office and self-administered the AM dose 30 minutes AFTER the first IOP measurement.
Visit requirements: IOP measurements at all visits were to be made within (±) one half hour of the protocol-specified times of 08:00, 10:00, and 16:00 hours with the exception of the screening visit.
Visit window: Allowable visit variation on post-qualification visits was ± 3 days.

Footnotes:
1. Subjects currently using ocular hypotensive medications must have undergone a minimum washout period.
2. Urine pregnancy test for women of childbearing potential.
3. Symptoms: Subjects were queried at each visit "How are you feeling?" and treatment-emergent AEs were documented on the AE case report form (CRF). Additional symptoms reported after screening and before randomization were documented on the medical history CRF.
4. Comfort test: At 08:00 hours for on study drug visits, subjects were queried "Did you experience any discomfort when placing the drops in your eyes?"
5. Gonioscopy and entry visual field evaluation up to 3 months prior to randomization was acceptable. Visual field must have met the requirement for automated threshold visual field (e.g., 30-2 or 24-2 Humphrey) and reliability.
6. Pachymetry within 1 week of screening was acceptable.
7. Used kit(s) dispensed during the previous visit were collected at 08:00 hours (after the AM dosing).

Confidential

2.7.6.11.1.7　　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。治験期間中に許可されなかった併用薬には、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、ムスカリン作動薬（ピロカルピン等）、及びプロスタグランジンが含まれる。

スクリーニング前の 30 日間から治験期間中、用量及び用法、薬剤が一貫している場合は、眼圧に影響を及ぼす可能性のある薬剤による全身療法が許可された。

治験期間中のコンタクトレンズの装用は許容された。ただし、被験者は治験薬点眼の少なくとも 30 分前にコンタクトレンズを外し、点眼後 30 分装用しないようにした。

2.7.6.11.1.8　　評価項目

（1）　有効性評価項目

1）　主要評価項目

成人被験者における主要有効性評価項目は、15 日目（投与後 2 週）、43 日目（投与後 6 週）及び 90 日目（投与後 3 ヵ月）の来院時の 8:00、10:00 及び 16:00 の平均眼圧であった。小児被験者における主要評価項目は、ベースライン、15 日目（投与後 2 週）、43 日目（投与後 6 週）及び 90 日目（投与後 3 ヵ月）の来院時の 8:00 の平均眼圧であった。

2）　副次評価項目

有効性の副次評価項目は、投与後の各時点におけるベースラインからの平均眼圧変化量、各時点における日中眼圧で調整したベースライン眼圧（すなわち、対応するベースライン来院時点におけるベースライン眼圧）からの平均変化率、並びに投与後の各来院時における日中眼圧の平均値及び日中眼圧のベースラインからの平均変化量とした。

（2）　安全性評価項目

主要安全性評価項目は、視力、瞳孔径（直径）、視野検査、客観的細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査、快適性試験によって判断される眼忍容性、並びに有害事象（AE）であった。他の安全性評価項目は、心拍数、血圧及び臨床検査値の評価により測定した全身安全性であった。妊娠可能な女性については、尿妊娠検査も実施した。

2.7.6.11.1.9　　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）　ITT 集団

ITT 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対象者が含まれた。これは有効性分析の二次対象集団であり、有効性変数のサブセットを要約するために使用された。ITT 集団は、解析を目的に、無作為化された被験者を要約した。

3) PP 解析対象集団

PP 解析対象集団は、ITT 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）が含まれる。これは有効性解析の主要対象集団であり、すべての有効性変数を要約するために用いられた。PP 解析対象集団は、解析を目的に、投与された被験者を要約した。

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、安全性変数を要約するために用いられた。安全性解析対象集団は、解析を目的に、投与された被験者を要約した。

(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ごとに、無作為化集団について要約された。

人口統計学的特性及びベースライン特性については、投与群間の差異検定が行われた。カテゴリ応答は Fisher の正確検定を使用して検定され、連続測定は 2 標本 t 検定を使用して検定された。

(3) 有効性

1) 主要評価項目の主解析

主要評価項目の主解析は、PP 解析対象集団を用いて、各時点（投与後 2 週、6 週、3 ヵ月の 8:00、10:00 及び 16:00）での各比較について個々の 2 標本 95% t 分布 CI を用いて実施した。平均眼圧の差（0.02% STN1013900 点眼液-チモロール）の 95% CI の上限がすべての時点で 1.5 mmHg 以内であり、半数以上の時点（9 時点中 5 時点以上）で 1.0 mmHg 以内であった場合、対立仮説を支持する帰無仮説を棄却し、0.02% STN1013900 群がチモロール群に対して臨床的非劣性を示すと判断した。副次的に、2 標本 t 検定を用いて差が 0 に等しいかどうかを検定した。解析は主に PP 解析対象集団について、観察されたデータのみを用いて行われた（データ補完なし）。

2) 主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の解析

以下に、主要評価項目の副次解析と副次評価項目の解析を記載した。

有効性評価項目における主解析を、PP 解析対象集団を対象として、異なる二つの欠測値の補完、last observation carried forward (LOCF) 及び baseline observation carried forward (BOCF) を使用して繰り返されることとした。LOCF 解析と BOCF 解析は、同じ時刻の測定値を補完して実施された。加えて、結果の頑健性を判断するため、SAP に記載されているように、多重代入法として Monte Carlo Markov Chain (MCMC) 法を使用することとした。結果の頑健性を判断するため、上記の解析は ITT 集団において繰り返されることになっていた。

副次評価項目については、観測データのみを使用して、PP 解析対象集団及び ITT 集団において同様の解析を実施することとした。

試験前の特性に基づくサブグループ分析では、すべてのサブグループについて、サブグループ内の投与群間の投与後各時点での眼圧の比較を実施した。この比較には投与群を主効果、ベースライン眼圧及びサブグループを共変量、投与群とサブグループの交互作用を用いた共分散分析 (ANCOVA) モデルを使用した。

SAP バージョン 1.1 で修正されたように、有効性の主解析は、試験眼における来院 3（1 日目）の最大ベースライン眼圧に基づき「低ベースライン」（3 時点すべて 23.0 mmHg 以下）又は「高

ベースライン」（1 時点以上が 23.0 mmHg より高い）に分類された 2 つのサブグループに対して繰り返されることとした

(4) 安全性

有害事象の報告用語を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) バージョン 17.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) に当てはめた。治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) を器官別大分類(SOC) 及び各 SOC 内の基本語 (PT) 毎に頻度及び割合を用いて、投与群毎に要約した。眼の TEAE、眼以外の TEAE、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は別々に、重症度毎に示した。Fisher の正確検定を用いて、各 TEAE が発現した被験者の割合の群間差を検定した。

臨床検査結果は、連続変数の要約（ベースラインからの変化量）並びに離散変数の要約（異常値を示した被験者の頻度及びベースラインからのシフトテーブル）の両方を用いて要約した。

心拍数及び血圧を各来院で要約し、ベースラインから各来院時までの変化量を連続変数の記述統計量を用いて投与群及び来院毎に要約した。

細隙灯顕微鏡検査の結果は各測定時点で要約し、散瞳下眼底検査の測定値は必要に応じて離散変数の記述統計量を用いて来院で要約した。

視力データは、連続変数の要約 (logMAR)（ベースラインからの変化量）及び離散変数の要約（ライン数のベースラインからの変化及びベースラインから 3 ライン以上悪化した被験者の割合）の両方を用いて各試験来院時点で要約した。

瞳孔径（直径）は、投与群及び来院毎に、連続変数の記述統計量を用いて各来院時及びベースラインから各来院時までの変化量について要約した。

2.7.6.11.2 結果の要約

2.7.6.11.2.1 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.11-2 に示した。

スクリーニングを受けた 550 例のうち、411 例が無作為化され、そのうち 367 例 (89.3%) が試験を完了した。なお、0～2 歳の小児被験者は登録されなかった。主な中止理由は、0.02% STN1013900 群の被験者では TEAE であり［0.02% STN1013900 群 20/31 例 (64.5%)、チモロール群 4/13 例 (30.8%)］、チモロール群の被験者では治験実施計画書違反（重大な逸脱）［0.02% STN1013900 群 3/31 例 (9.7%)、チモロール群 5/13 例 (38.5%)］であった。重篤な有害事象のために本試験を早期に中止した被験者は 3 例（0.02% STN1013900 群 1 例、チモロール群 2 例）であり、いずれも眼以外の原因によるものであった。0.02% STN1013900 群では、眼の TEAE が原因で中止した被験者が 17/20 例 (85%) であったのに対し、チモロール群では早期中止した被験者に眼の TEAE が原因で中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.11-2. Summary of Subject Disposition (Randomized Population)

	0.02% STN1013900 n (%)	Timolol 0.5% n (%)	All Subjects n (%)
Number of Randomized Subjects	202	209	411
Study Completion			
Completed	171 (84.7)	196 (93.8)	367 (89.3)
Discontinued	31 (15.3)	13 (6.2)	44 (10.7)
Reason for Subject Discontinuation[1]			
Adverse Event	20 (64.5)	4 (30.8)	24 (54.5)
Withdrawal of Consent	3 (9.7)	2 (15.4)	5 (11.4)
Non-Compliant	0	1 (7.7)	1 (2.3)

	0.02% STN1013900 n (%)	Timolol 0.5% n (%)	All Subjects n (%)
Lost to Follow-Up	0	1 (7.7)	1 (2.3)
Lack of Efficacy	3 (9.7)	0	3 (6.8)
Investigator Decision	2 (6.5)	0	2 (4.5)
Protocol Violation	3 (9.7)	5 (38.5)	8 (18.2)

[1] Percentages are based on the total number of discontinuations.
Source: 添付資料 5.3.5.1-9 Table 14.1.2

2.7.6.11.2.2 解析対象集団

安全性解析対象集団と ITT 集団にはそれぞれ 411 例が含まれ、PP 集団には 370 例が含まれた（表 2.7.6.11-3）。

表 2.7.6.11-3. Analysis Populations

Population	0.02% STN1013900 N = 202 n (%)	Timolol 0.5% N = 209 n (%)	All Subjects N = 411 n (%)
Safety	203 (100.5) [1]	208 (99.5)	411 (100.0)
Intent-to-Treat (ITT)	202 (100.0)	209 (100.0)	411 (100.0)
Per Protocol (PP)	182 (90.1)	188 (90.0)	370 (90.0)

[1] For the treatment assignments, ITT use was assigned as randomized subjects; Safety and PP use was assigned as treated subjects. Several subjects incorrectly received treatment with IP other than that to which they were randomized.
Source: 添付資料 5.3.5.1-9 Table 14.1.2

2.7.6.11.2.3 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両群で類似していた。全体として、被験者の 60.8%が女性、平均年齢は 65.0 歳（範囲：20～96 歳）、75.4%が白人であり、試験眼の診断名は登録被験者の 65.7%が OAG、34.3%が OHT であった。

表 2.7.6.11-4. Demographics (Randomized Population)

Characteristic	0.02% STN1013900 N = 202	Timolol 0.5% N = 209	All Subjects N = 411	p-value[1]
Study Eye Diagnosis, n (%)				
Open Angle Glaucoma (OAG)	134 (66.3)	136 (65.1)	270 (65.7)	0.8355
Ocular Hypertension (OHT)	68 (33.7)	73 (34.9)	141 (34.3)	
Sex, n (%)				0.0857
Male	88 (43.6)	73 (34.9)	161 (39.2)	
Female	114 (56.4)	136 (65.1)	250 (60.8)	
Age (years)				0.1525
Mean	65.8	64.2	65.0	
SD	11.65	11.34	11.50	
Median	67.0	65.0	66.0	
Range (Min, Max)	(20, 96)	(26, 90)	(20, 96)	
Age (years), n (%)				0.1359
< 65	78 (38.6)	96 (45.9)	174 (42.3)	
≥ 65	124 (61.4)	113 (54.1)	237 (57.7)	
Race				0.5078
Asian	2 (1.0)	4 (1.9)	6 (1.5)	
Black or African American	43 (21.3)	51 (24.4)	94 (22.9)	
White	157 (77.7)	153 (73.2)	310 (75.4)	
Other	0	1 (0.5)	1 (0.2)	
Ethnicity, n (%)				> 0.9999
Hispanic or Latino	27 (13.4)	28 (13.4)	55 (13.4)	
Not Hispanic or Latino	175 (86.6)	181 (86.6)	356 (86.6)	
Iris Color of Study Eye, n (%)				0.0085
Blue/Grey/Green	71 (35.1)	54 (25.8)	125 (30.4)	
Brown/Black	107 (53.0)	141 (67.5)	248 (60.3)	
Hazel	24 (11.9)	14 (6.7)	38 (9.2)	

[1] p-values are from tests of differences across treatment groups and are 2-sided. Fisher's exact tests were used for the categorical variables and one-way ANOVAs were used for the continuous variables.

Source: 添付資料 5.3.5.1-9 Table 14.1.1

2.7.6.11.2.4 有効性

本試験において、0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与と 0.5%チモロール点眼液の BID 投与は、いずれも臨床的に意義があり、統計的に有意な眼圧下降作用を示した。0.02% STN1013900 群の平均眼圧は、ベースライン時点で 21.78～23.42 mmHg、投与中では 17.24～19.81 mmHg であった。チモロール群の平均眼圧は、ベースライン時点で 21.45～23.37 mmHg、投与中では 17.44～18.47 mmHg であった。ベースラインからの平均眼圧変化量は、0.02% STN1013900 点眼液を QD 投与した被験者で-3.31～-5.03 mmHg、チモロールを BID 投与した被験者で-3.73～-5.14 mmHg であった。ベースラインからの平均眼圧変化量は、チモロール群とは異なり、0.02% STN1013900 群では 15 日目に最も大きく、43 日目及び 90 日目では小さくなった。予め規定したサブグループの ANCOVA 解析から、0.02% STN1013900 群のこの時間依存的効果は、試験前の眼圧下降薬の使用と関連していた可能性があることが明らかになった。

投与期間を通じて有効性の明確なエビデンスが得られたにもかかわらず、0.02% STN1013900 群は予め規定したチモロール群に対する非劣性の統計学的基準を満たさなかった。本試験における非劣性を検証するためには、平均眼圧の差（0.02% STN1013900 点眼液-チモロール）の 95% CI の上限が、9 時点［15 日目（投与後 2 週）、43 日目（投与後 6 週）及び 90 日目（投与後 3 ヵ月）の 8:00、10:00 及び 16:00］すべてで 1.5 mmHg 以内、かつ 9 時点のほとんどで 1.0 mmHg 以内であることとした。PP 解析対象集団（すべてのベースライン時点で最大眼圧が 27 mmHg 未満で、重大な治験実施計画書違反のない登録被験者）の 95% CI の上限は、9 時点中 6 時点で 1.5

mmHg 以内であり、9 時点中 4 時点で 1.0 mmHg 以内であった。9 時点を通じて 0.02% STN1013900 群とチモロール群の平均眼圧の差［（0.02% STN1013900 点眼液-チモロール）として表示］は-0.45～+1.33 mmHg であった。

15 日目において、0.02% STN1013900 群では、試験登録前にプロスタグランジン療法を受けていた被験者において、他の眼圧下降療法を受けていた被験者又は前治療歴のない被験者に比べて高い眼圧下降作用を示した。試験前の薬物使用サブグループ間の 0.02% STN1013900 点眼液による眼圧下降作用の差は、43 日目及び 90 日目には縮小した。一方、プロスタグランジン療法を受けていた被験者において、チモロール群では 43 日目又は 90 日目に比べて 15 日目で眼圧下降作用が大きくなるエビデンスを示さなかった。このことは、0.02% STN1013900 点眼液の投与により、チモロールの投与ではみられなかったプロスタグランジン前治療による影響が明らかになった可能性を示唆している。また、プロスタグランジン前治療を受けていないサブグループでの 0.02% STN1013900 点眼液の眼圧下降作用は 15 日目から 90 日目にかけて大きな変化はなかった。これは、プロスタグランジン前治療のサブグループにおいて、0.02% STN1013900 点眼液の眼圧下降作用が必ずしも経時的に低下したわけではなく、プロスタグランジンの使用を継続しなかったために、0.02% STN1013900 群ではプロスタグランジン前治療効果が経時的に減弱したことを示唆している。

Confidential

表 2.7.6.11-5. Study Eye Intraocular Pressure (mmHg) by Visit (Per-Protocol Population)

Day and Time	Mean IOP		STN1013900– Timolol (95% CI)	
	STN1013900 (N = 182)	Timolol (N = 188)	Mean Difference[1]	95% CI
Baseline (Visit 3)				
08:00 hours	23.42 (N = 182)	23.37 (N = 188)	0.06	(-0.29, 0.41)
10:00 hours	22.28 (N = 182)	21.92 (N = 188)	0.36	(-0.07, 0.79)
16:00 hours	21.78 (N = 182)	21.45 (N = 188)	0.33	(-0.15, 0.82)
Day 15				
08:00 hours	18.68 (N = 177)	18.33 (N = 187)	0.35	(-0.27, 0.96)
10:00 hours	17.29 (N = 176)	17.55 (N = 186)	-0.26	(-0.87, 0.36)
16:00 hours	17.24 (N = 176)	17.70 (N = 186)	-0.45	(-1.08, 0.17)
Day 43				
08:00 hours	19.35 (N = 170)	18.24 (N = 184)	1.11	(0.42, 1.80)
10:00 hours	18.14 (N = 170)	17.44 (N = 184)	0.70	(0.04, 1.36)
16:00 hours	17.86 (N = 170)	17.71 (N = 183)	0.15	(-0.52, 0.83)
Day 90				
08:00 hours	19.81 (N = 157)	18.47 (N = 181)	1.33	(0.64, 2.03)
10:00 hours	18.92 (N = 158)	17.96 (N = 181)	0.96	(0.26, 1.66)
16:00 hours	18.48 (N = 158)	17.74 (N = 181)	0.74	(0.07, 1.42)

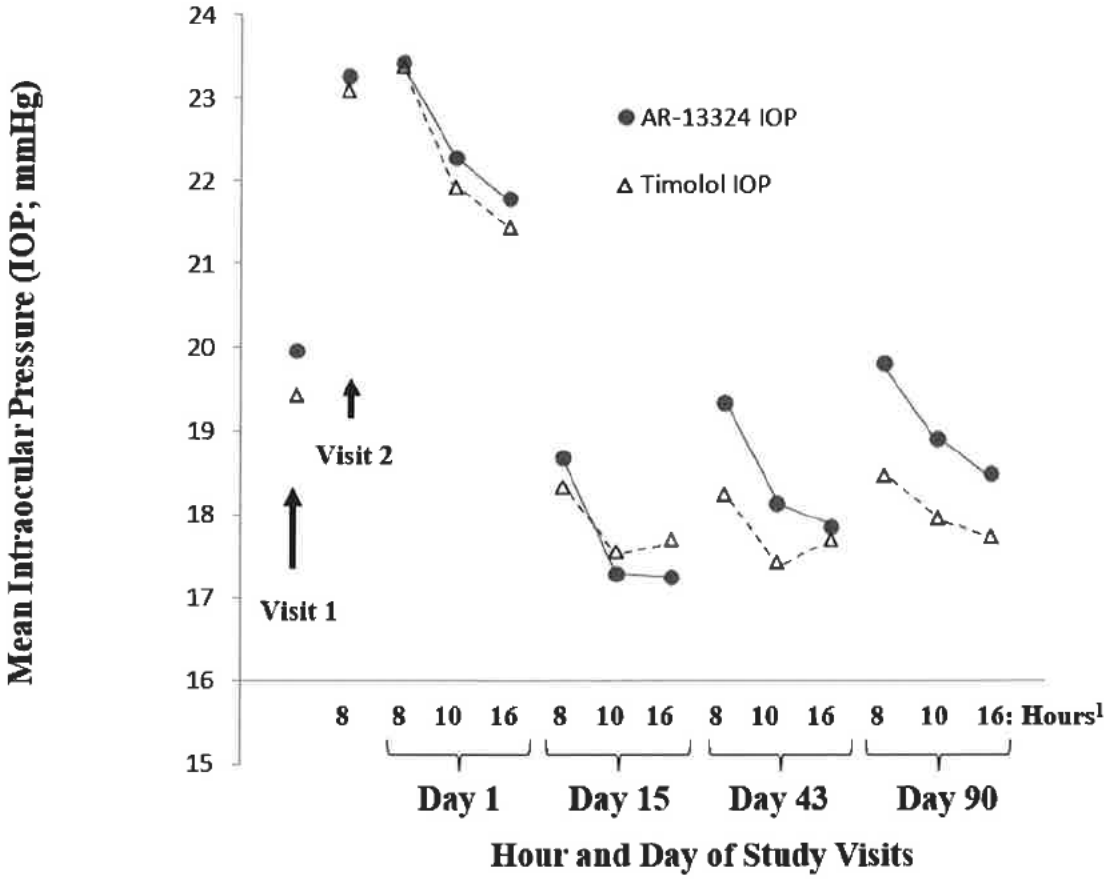
CI = confidence interval

Note: All subjects had baseline IOP ≤ 27 mmHg.

[1] Difference from timolol 0.5% and two-sided CIs and p-values are based on 2-sample t-tests comparing AR-13324 0.02% vs timolol 0.5%.

Source: 添付資料 5.3.5.1-9 Table 14.2.1.1

Confidential



[1] Hours are stated in military time.

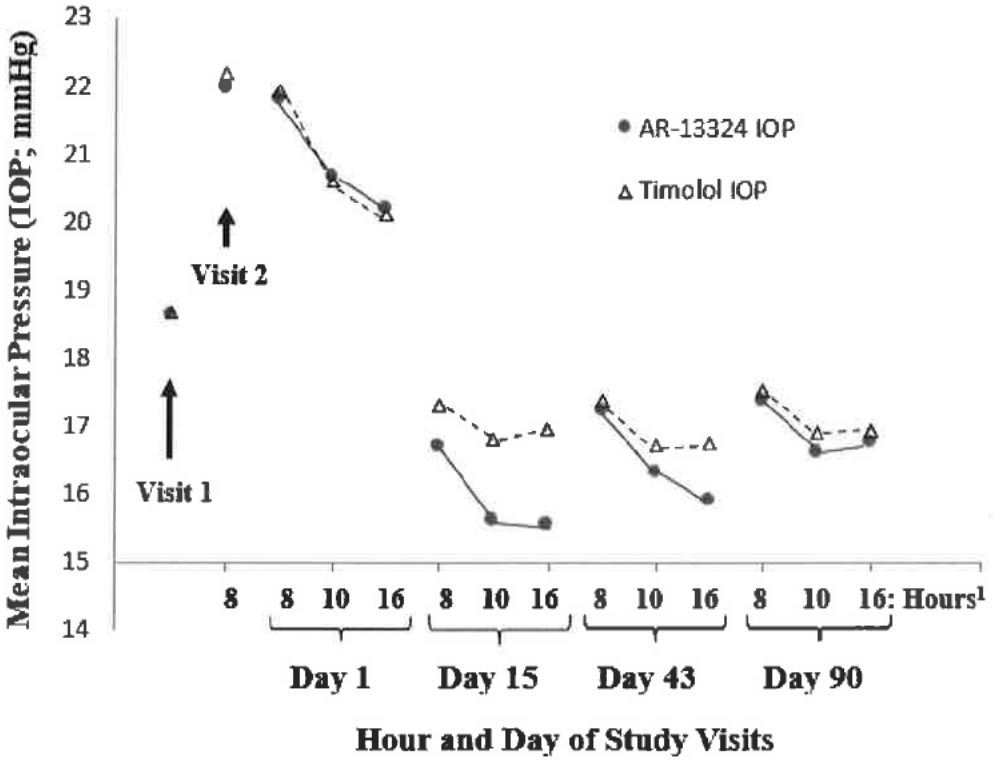
Abbreviations; AR-13324= STN1013900

Source: 添付資料 5.3.5.1-9 Figure 1

図 2.7.6.11-1. Mean IOP Values, PP Population Subjects (Maximum Baseline IOP < 27 mmHg)

Confidential

最大ベースライン眼圧が 23 mmHg 以下の被験者を対象とした予め規定した副次解析では、この PP 解析対象集団サブグループにおいて 0.02% STN1013900 群がチモロール群に対して臨床的非劣性の要件を満たし［9 時点すべてで眼圧差（0.02% STN1013900-チモロール）の 95% CI 上限が 1.0 mmHg 以内）］、9 時点すべてでチモロール群に比べて大きな眼圧改善を示した。これらの結果に基づき、追加の事後解析を実施してベースライン眼圧の影響をさらに探索した。



[1] Hours are stated in military time.

Abbreviations; AR-13324= STN1013900
Source: 添付資料 5.3.5.1-9 Figure 3

図 2.7.6.11-2. Mean IOP Values, PP Population Subjects with Maximum Baseline IOP ≤ 23 mmHg

Confidential

これらの事後解析の結果、最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の PP 解析対象集団サブグループにおいても、0.02% STN1013900 群はチモロール群に対する非劣性の基準を満たした。

表 2.7.6.11-6. Study Eye Mean Intraocular Pressure (mmHg) by Visit for Subjects with Baseline IOP < 25 mmHg at All Time points (Per Protocol Population)

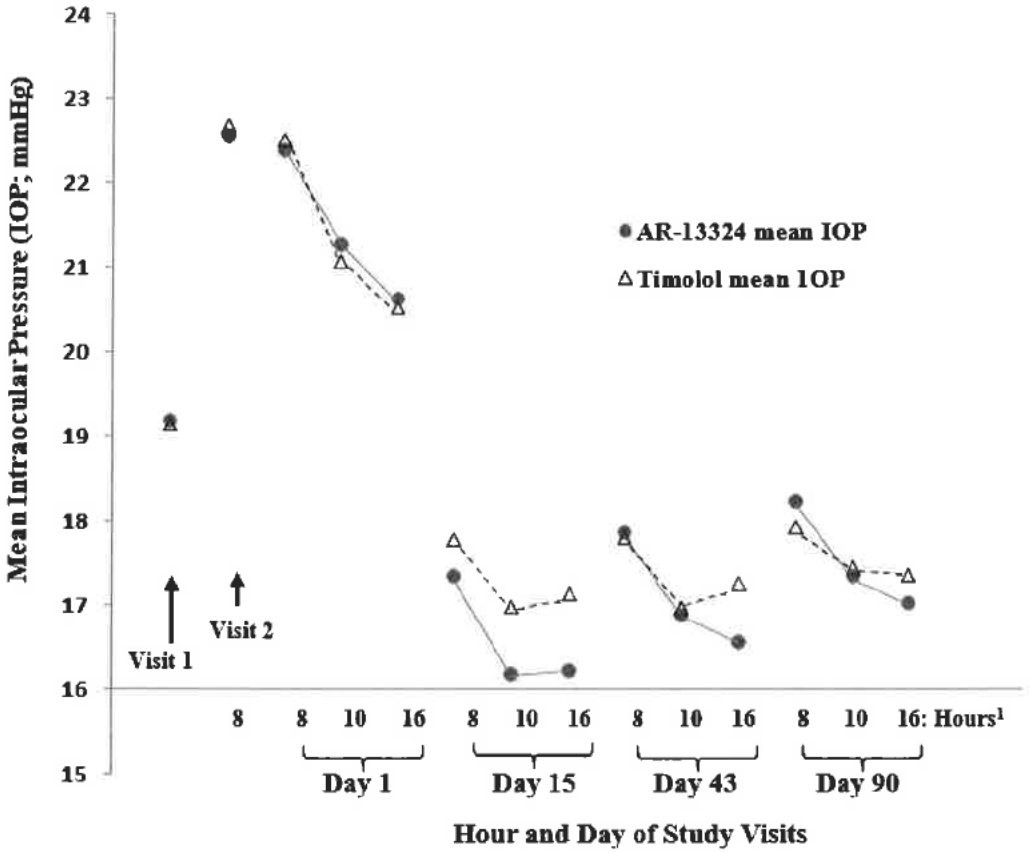
Day and Time	Mean IOP		STN1013900 – Timolol (95% CI)	
	STN1013900 (N = 113)	Timolol (N = 124)	Mean Difference[1]	95% CI
Baseline (Visit 3)				
08:00 hours	22.39 (N = 113)	22.50 (N = 124)	-0.11	(-0.39, 0.18)
10:00 hours	21.28 (N = 113)	21.07 (N = 124)	0.21	(-0.21, 0.64)
16:00 hours	20.62 (N = 113)	20.52 (N = 124)	0.10	(-0.36, 0.56)
Day 15				
08:00 hours	17.34 (N = 108)	17.78 (N = 123)	-0.44	(-1.10, 0.22)
10:00 hours	16.18 (N = 107)	16.98 (N = 122)	-0.81	(-1.44, -0.17)
16:00 hours	16.22 (N = 107)	17.14 (N = 122)	-0.92	(-1.58, -0.26)
Day 43				
08:00 hours	17.85 (N = 105)	17.81 (N = 121)	0.05	(-0.68, 0.77)
10:00 hours	16.88 (N = 105)	16.96 (N = 121)	-0.08	(-0.74, 0.58)
16:00 hours	16.57 (N = 105)	17.26 (N = 120)	-0.69	(-1.40, 0.02)
Day 90				
08:00 hours	18.22 (N = 99)	17.91 (N = 119)	0.31	(-0.40, 1.02)
10:00 hours	17.34 (N = 99)	17.43 (N = 119)	-0.09	(-0.82, 0.63)
16:00 hours	17.02 (N = 99)	17.37 (N = 119)	-0.35	(-1.03, 0.34)

CI = confidence interval

Note: All subjects had baseline IOP < 25 mmHg.

[1] Difference from timolol 0.5% and two-sided CIs and p-values are based on 2-sample t-tests comparing 0.02% STN1013900 vs timolol 0.5%.

Source: 添付資料 5.3.5.1-9 Table 14.2.1.1.99.13



[1] Hours are stated in military time.

Abbreviations; AR-13324= STN1013900
Source: 添付資料 5.3.5.1-9 Figure 5

図 2.7.6.11-3. Mean IOP Values, PP Population Subjects with Maximum Baseline IOP < 25 mmHg

また、最大ベースライン眼圧が 22 mmHg 以下、24 mmHg 以下、25 mmHg 以下の PP 解析対象集団サブグループの事後解析でも、0.02% STN1013900 群はチモロール群に対する非劣性基準を全て満たした。0.02% STN1013900 点眼液の有効性はチモロールと比較して、ベースライン眼圧が低いほど改善することが示された。このことは、0.02% STN1013900 点眼液はベースライン眼圧が高い場合に比べ、ベースライン眼圧が低い場合に眼圧下降が大きくなり、チモロールはベースライン眼圧が高い場合に比べ、ベースライン眼圧が低い場合に眼圧下降が小さくなることによって証明されている。

2.7.6.11.2.5 安全性

0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は、有害事象の評価並びに視力、視野、散瞳下眼底検査所見、バイタルサイン及び臨床検査所見の評価に基づき、OAG 又は OHT 患者において安全で良好な忍容性を示した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。9 件の重篤な TEAE が、0.02% STN1013900 群の 3 例及びチモロール群の 4 例で報告された。重篤な TEAE に眼の事象はなく、治験責任医師によって治験薬投与と関連があるかもしれないと判断された唯一の重篤な TEAE は、0.02% STN1013900 群の被験者における冠動脈疾患の増悪であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は、0.02%

STN1013900 群の 22 例 (10.8%) に認められ、うち 17 例は眼に関する TEAE であった。チモロール群では 4 例 (1.9%) にみられ、眼に関する TEAE は認められなかった。

TEAE 全体及び眼の TEAE の発現割合は、0.02% STN1013900 群の方がチモロール群より有意に高く、それぞれ 81.3%に対し 53.8% (p<0.0001) 及び 76.8%に対し 44.2% (p<0.0001) であった。ほとんどの TEAE（眼及び眼以外）は軽度又は中等度であった。最も高頻度に報告された TEAE は、結膜充血であり、0.02% STN1013900 群被験者の 53.2%、チモロール群被験者の 8.2%で報告された。この事象のほとんどは軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、治療を要することなく消失した。

表 2.7.6.11-7. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

Category	0.02% STN1013900 N=203 n (%)	Timolol 0.5% N=208 n (%)
Number of TEAEs	473	193
Number of Subjects with at least one TEAE	165 (81.3)	112 (53.8)
Number of Ocular TEAEs	413	141
Number of Subjects with at least one ocular TEAE	156 (76.8)	92 (44.2)
Number of Non-Ocular TEAEs	60	52
Number of Subjects with at least one non-ocular TEAE	41 (20.2)	40 (19.2)
Number of Serious TEAEs	3	6
Number of Subjects with at least one serious TEAE	3 (1.5)	4 (1.9)
Number of Treatment Related TEAEs	367	121
Number of Subjects with at least one treatment-related TEAE	148 (72.9)	89 (42.8)
Number of Treatment-Related Serious TEAEs	1	0
Number of Subjects with at least one treatment-related serious TEAE	1 (0.5)	0
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity		
Mild	120 (59.1)	91 (43.8)
Moderate	39 (19.2)	16 (7.7)
Severe	6 (3.0)	5 (2.4)
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Test Article Discontinuation	22 (10.8)	4 (1.9)
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Death	0	0

Note: Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
Source: 添付資料 5.3.5.1-9 Table 14.3.1.2

安全性解析対象集団における TEAE は、チモロール群に比べて 0.02% STN1013900 群で有意に高い発現割合で報告された (p<0.05%)：結膜出血（0.02% STN1013900 群 13.3%に対しチモロール群 0.5%）、滴下投与部位紅斑（11.8%に対し 1.9%）、眼瞼紅斑（5.9%に対し 0.0%）、霧視（5.4%に対し 0.5%）、角膜沈着物（5.4%に対し 0.0%）、結膜血管障害（3.9%に対し 0.5%）、眼刺激（3.9%に対し 0.5%）、流涙増加（3.9%に対し 0.0%）及びアレルギー性結膜炎（3.0%に対し 0.0%）。

両側角膜沈着物（渦巻き角膜又は角膜渦巻き）が 0.02% STN1013900 群の 11 例 (5.4%) で認められ、治験薬と関連があるかもしれない、又は関連ありと判断された。沈着物は投与開始から約 6～12 週間後に最初に認められ、無症候性であり、視機能への影響はなく、ほとんどは治験薬の投与中止後に消失した。TEAE として角膜沈着物が認められた 11 例の一覧を確認したところ、0.5%チモロール点眼液 BID 投与被験者に比べて角膜沈着物の発現しやすい明らかな試験前特性は、平均年齢、結膜血管障害、結膜出血及び角膜染色の TEAE の頻度が高いこと並びに眼科以外の薬剤の使用に関する安全性集団のわずかな違い以外には認められなかった。

眼以外の TEAE の頻度は低く、両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.11-8. Treatment-Emergent Adverse Events Reported for 1.0% or More of Subjects in Either Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	0.02% STN1013900 N=203 n (%)	Timolol 0.5% N=208 n (%)	p-value[1]
Eye Disorders			
Conjunctival hyperemia	108 (53.2)	17 (8.2)	< 0.0001
Conjunctival hemorrhage	27 (13.3)	1 (0.5)	< 0.0001
Erythema of eyelid	12 (5.9)	0	0.0002
Vision blurred	11 (5.4)	1 (0.5)	0.0027
Corneal deposits	11 (5.4)	0	0.0004
Visual acuity reduced	8 (3.9)	3 (1.4)	0.1364
Conjunctival vascular disorder	8 (3.9)	1 (0.5)	0.0189
Eye irritation	8 (3.9)	1 (0.5)	0.0189
Lacrimation increased	8 (3.9)	0	0.0033
Conjunctivitis allergic	6 (3.0)	0	0.0140
Blepharitis	4 (2.0)	2 (1.0)	0.4446
Eyelid edema	4 (2.0)	2 (1.0)	0.4446
Dry eye	2 (1.0)	3 (1.4)	>0.9999
Punctate keratitis	4 (2.0)	1 (0.5)	0.2109
Conjunctival edema	4 (2.0)	0	0.0586
Eye pruritus	4 (2.0)	0	0.0586
Photophobia	4 (2.0)	0	0.0586
Eyelids pruritus	3 (1.5)	0	0.1196
Foreign body sensation in eyes	3 (1.5)	1 (0.5)	0.6195
Vitreous detachment	3 (1.5)	1 (0.5)	0.6195
Chalazion	2 (1.0)	0	0.2433
Eye pain	2 (1.0)	0	0.2433
General Disorders and Administration Site Conditions			
Instillation site pain	30 (14.8)	42 (20.2)	0.1558
Instillation site erythema	24 (11.8)	4 (1.9)	< 0.0001
Instillation site discomfort	10 (4.9)	9 (4.3)	0.8178
Instillation site pruritus	3 (1.5)	2 (1.0)	0.6822
Investigations			
Vital dye staining cornea present	17 (8.4)	19 (9.1)	0.8622
Blood glucose increased	2 (1.0)	4 (1.9)	0.6853
Alanine aminotransferase increased	2 (1.0)	0	0.2433
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.0)	0	0.2433
Infections and Infestations			
Nasopharyngitis	3 (1.5)	2 (1.0)	0.6822
Sinusitis	2 (1.0)	3 (1.4)	>0.9999
Urinary tract infection	2 (1.0)	2 (1.0)	>0.9999
Influenza	2 (1.0)	1 (0.5)	0.6195
Conjunctivitis	2 (1.0)	0	0.2433
Tooth infection	2 (1.0)	0	0.2433
Bronchitis	0	2 (1.0)	0.4989
Upper respiratory tract infection	0	2 (1.0)	0.4989
Nervous System Disorders			
Sinus headache	2 (1.0)	1 (0.5)	0.6195
Dizziness	1 (0.5)	2 (1.0)	>0.9999
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders			
Cough	2 (1.0)	0	0.2433
Sinus congestion	2 (1.0)	0	0.2433
Ear and Labyrinth Disorders			

Confidential

System Organ Class Preferred Term	0.02% STN1013900 N=203 n (%)	Timolol 0.5% N=208 n (%)	p-value[1]
Vertigo	1 (0.5)	3 (1.4)	0.6233
Vascular Disorders			
Hypertension	2 (1.0)	1 (0.5)	0.6195

[1] p-values are from Fisher's exact test comparing the distribution of incidence across treatment groups.
Source: 添付資料 5.3.5.1-9 Table 14.3.3.1

細隙灯顕微鏡検査による 15 日目、43 日目又は 90 日目の試験眼又は対側眼の結膜充血の発現割合は、0.02% STN1013900 群で 7.6%～13.6%、チモロール群で 0.0%～1.5%であり (p≤0.0002)、臨床的に意義があると判断された。9 回の来院全体で、試験眼の平均結膜充血スコアは、0.02% STN1013900 群が 0.5～0.7（0～3 の評価尺度）であったのに対し、チモロール治療群では 0.1～0.2 であった (p<0.0001)。

視力、瞳孔径、細隙灯顕微鏡検査所見（上記以外）、眼底所見、陥凹乳頭径比、視野、点眼快適性、バイタルサイン、及び臨床検査所見に関して、投与群間に顕著な差は認められなかった。チモロール群では、血圧及び心拍数において臨床的に意義があり、統計的にも有意な変化が認められ、0.02% STN1013900 群には認められなかった。

2.7.6.11.2.6 結論

有効性の結論：

- 0.02% STN1013900 点眼液 QD 投与（午後に 1 日 1 回投与）では、検討した全時点において、臨床的に意義があり、統計的に有意なベースラインからの平均眼圧下降が認められた。
  - 9 時点を通じて 0.02% STN1013900 点眼液による平均眼圧下降は PP 解析対象集団で 3.3～5.0 mmHg であり、対照薬の 0.5%チモロール点眼液 BID 投与（午前と午後に 1 日 2 回投与）では 3.7～5.1 mmHg であった。検討したすべての時点において、ベースラインからの平均眼圧下降は臨床的に意義があり、統計的に有意であった (p<0.0001)。
- PP 解析対象集団（ベースライン眼圧が 27 mmHg 未満）において、0.02% STN1013900 点眼液 QD 投与の 0.5%チモロール点眼液 BID 投与に対する非劣性は示されなかった。
  - 平均眼圧の差の 95%信頼区間上限は、9 時点中 6 時点で 1.5 mmHg 以内、9 時点中 4 時点で 1.0 mmHg 以内であり、予め規定した非劣性基準を満たさなかった。
  - 3 ヵ月間の有効性評価における 9 時点の 0.02% STN1013900 群とチモロール群の平均眼圧の差は、-0.45～+1.33 mmHg であった。
- 0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は、最大ベースライン眼圧が 23 mmHg 以下の被験者を対象とする予め規定した解析で、0.5%チモロール点眼液 BID 投与に対して非劣性を示した。
  - 平均眼圧の差の 95%信頼区間上限は全 9 時点で 1.5 mmHg 以内及び 1.0 mmHg 以内であった。
  - 3 ヵ月間の有効性評価の 9 時点における 0.02% STN1013900 群とチモロール群の平均眼圧の差は、PP 解析対象集団において-1.42～-0.14 mmHg であった。
  - PP 解析対象集団と ITT 解析対象集団の結果は同様であった。
- 0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は、最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の被験者の事後解析で、0.5%チモロール点眼液 BID 投与に対して非劣性を示した。