- 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、9 時点中 8 時点で 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-0.92～+0.31 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。

安全性の結論：

- 0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は、OAG 又は OHT 患者において安全で忍容性は良好であった。視力、眼パラメータ、眼底検査、陥凹乳頭径比、視野、バイタルサイン及び臨床検査パラメータのベースラインからの変化の解析に基づき、重大な安全性の懸念は特定されなかった。
- 安全性解析対象集団における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は主に非重篤であり、重症度は概して軽度又は中等度で、これらの事象が発現した被験者の 94%は試験中止に至らなかった。

全般的結論：

0.02% STN1013900 点眼液 QD 投与は、OAG 又は OHT の成人患者において安全で忍容性が良好であり、上昇した眼圧の下降に有効であった。

2.7.6.12 外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS302）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-10

治験の標題: 眼圧上昇患者を対象として 0.02% STN1013900 点眼液 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与時の安全性及び眼圧下降作用を 0.5%チモロール点眼液 1 日 2 回投与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、12 ヵ月間試験	
治験責任医師: [redacted] 他、計 62 名	
治験実施施設: [redacted] 他、計 62 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 13 日～2016 年 3 月 17 日	開発のフェーズ: 第Ⅲ相

2.7.6.12.1 治験方法の概略

2.7.6.12.1.1 目的

- 本試験の主要目的は、0.02% STN1013900 点眼液 QD 投与及び BID 投与時の眼圧下降作用を、実薬対照である 0.5% チモロール点眼液と 3 ヵ月間にわたり比較評価すること。
- 0.02% STN1013900 点眼液を 12 ヵ月間にわたり QD 及び BID 投与したときの眼局所及び全身安全性を評価すること。

2.7.6.12.1.2 治験方法

本試験は、0～2 歳又は 18 歳以上の被験者を対象に遮蔽化を維持しながら、0.02% STN1013900 点眼液 QD 投与（午後、両眼）及び STN1013900 プラセボ点眼液 QD 投与（午前、両眼）、又は 0.02% STN1013900 点眼液 BID 投与（午前及び午後、両眼）の眼圧下降作用を 0.5% チモロール点

眼液 BID 投与（午前及び午後、両眼）と比較する、12 ヵ月間、二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、安全性及び有効性試験であった。

本試験への登録に適格な被験者は、開放隅角緑内障 (OAG) 又は高眼圧症 (OHT) と診断された被験者であった。本試験への参加に同意した成人被験者又は小児被験者は、本試験に登録され、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 2 週（15 日目）、投与後 6 週（43 日目）、投与後 3 ヵ月（90 日目）、投与後 6 ヵ月（180 日目）、投与後 9 ヵ月（270 日目）、及び投与後 12 ヵ月（365 日目）の計 9 回の試験来院を計画した。被験者は、適格性確認来院 1 の前に使用中の眼圧下降薬がある場合には、最低の定められた期間（薬剤に応じて 5 日～4 週間）ウォッシュアウトが必要とされた。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被験者を本試験への登録に適格とした。複数の処置のうち、被験者は各試験来院時に眼科検査（適格性確認来院 1 及び 2 での眼圧測定を含む）を受け、適格と判断された場合、適格性確認来院 2 で登録され、コンピュータで作成した無作為化リストに従って 3 種類中 1 種類の治験薬（IP）群に 1：1：1 の比で割付けられた。無作為化は IWRS 法を用いて実施し、治験実施医療機関毎に被験者を層別化した。

登録されたすべての被験者は、毎日 7:30～8:30 の間に「午前」と記された治験薬のボトル、毎日 20:00～22:00 の間に「午後」と記された治験薬のボトルから、割付けられた治験薬を BID で 365 日間継続して使用するように指示された。

本試験では 2 回の中間解析が事前に計画され、実施された。最初の中間解析は、すべての被験者がそれぞれの 12 ヵ月の投与期間の最初の 3 ヵ月の投与を完了した時点、又は試験を早期に中止した時点での主要有効性解析であった。治験依頼者の生物統計担当者は、3 ヵ月間の有効性及び安全性データを解析するために試験の遮蔽を解除した。統計解析担当者、SAS プログラマー、Aerie VP Clinical Research and Medical Affairs、Aerie Chief Scientific Officer 及び Aerie Information Systems Manager 以外の試験担当者は、被験者毎の割付けの内容及び人口統計学的情報について遮蔽は解除されなかった。Aerie 担当者については、被験者毎の割付けの内容へのアクセスは、さらなる探索的データ解析の実施に限定された。2 回目の有効性の中間解析は、STN1013900 QD 投与群及びチモロール BID 投与群の各 100 例が 12 ヵ月間の投与を完了した時点で実施した。12 ヵ月間の投与を通じて安全性の評価を継続したため、治験依頼者及び CRO のスタッフ、治験責任医師及びそのスタッフ、並びに登録した被験者を、登録した残りの被験者に対する被験者毎の割付けの内容に対して遮蔽化するよう継続的に努力した。

2.7.6.12.1.3 被験者数

690 例（各投与群に 1：1：1 の比で割り当て）

2.7.6.12.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象被験者

眼圧上昇患者

(2) 成人の選択基準

- 18 歳以上であること
- OAG 又は 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、他眼は 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

- ETDRS による各眼の矯正視力が+1.0 logMAR 以上（20/200 に相当）
- 同意文書に署名し（小児患者の場合、親又は保護者の同意）、試験の指示に従う能力と意思がある

(3) 成人の除外基準

眼科：

- 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（投薬前）が 27 mmHg 以上（この基準の対象から除外された者は、適格性の再評価を試みてはならない）、又はスクリーニング前の 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
- いずれかの眼の屈折矯正手術歴（例、放射状角膜切開術、PRK、LASIK、角膜クロスリンキング等）
- 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) 眼乾燥用の潤滑点眼薬（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）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（例、陥凹乳頭径比 0.8 を超える、重度の視野欠損等）
- スクリーニング時点でいずれかの眼の中心角膜厚が 600 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：

- 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（例、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（例、コントロール不良の糖尿病、重症筋無力症、肝疾患、腎疾患、内分泌障害又は心血管障害等）
- 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

2.7.6.12.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

被験薬：0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：221011 及び 228501

STN1013900 プラセボ点眼液：ロット番号：220991 及び 230271

対照薬：0.5% チモロール点眼液：ロット番号：233640F、229526F 及び 233643F

(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

0.02% STN1013900 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

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

(3) 投与期間

12 ヵ月間

2.7.6.12.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1. Schedule of Events

	Screening	Qual. #1	Qual. #2			Treatment										
Day/Week/Month	--	--	D1			W2 (Day 15)			W6 (Day 43)			M3 (Day 90)			M6/M9	M12 (D365)
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	7/8	9 (Exit)
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	08:00	08:00
Informed Consent	X															
Inclusion/Exclusion	X	X	X	X	X											
Washout[1]	X															
Demography	X															
Medical/Ophthalmic Hx	X	X	X													
Concomitant Rx	X	X	X			X			X			X			X	X
HR/BP	X	X	X			X			X			X			X	X
Urine Pregnancy test[2]	X											X			X	X
Clinical Labs (chem/hem.)	X												X			X
Symptoms/AEs[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Comfort Test[4]						X			X			X			X	X
Visual Acuity (ETDRS)	X	X	X			X			X			X			X	X
Pupil size			X									X			M6	X
IOP	X	X	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	X	X
Gonioscopy[5]/ Pachymetry[6]	G/P															
Visual field[5]	X											X				X
Ophthalmoscopy (dilated)	X													X	M6	X
Specular microscopy			X									X				
Eye-Drop Instillation Eval.	X															
Study Dose (pt self-admin)						X			X			X			X	
Study meds dispensed					X			X			X			X	X	
Study meds collected						X[7]			X[7]			X[7]			X[7]	X[7]
Study completed																X

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. Those that were ≥ 27 mmHg (in both eyes) at Qualification #1 or #2 were not allowed to return.

HR/BP = heart rate/blood pressure; G = gonioscopy, P = pachymetry. Early Discontinuation: Visit 9 Procedures to be completed

Dosing: Investigational staff were to instruct patients (or parent/guardian) to administer their masked medication at home in both eyes between 07:30 – 08:30 hours (7:30am and 8:30am) and 20:00 – 22:00 hours (8pm and 10pm) except during site visits. During site visits subjects were to bring medication to the office and self-administer 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 with the first 3 months was ± 3 days Subsequent visits have ± 5 day variance.

Confidential

1. Subjects currently using ocular hypotensive medications must undergo a minimum washout period.
2. Urine pregnancy test for women of childbearing potential.
3. Symptoms: Patients were queried at each visit "How are you 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.
4. Comfort test: At 08:00 hours for on study drug visits, patients were queried "Did you experience any discomfort when placing the drops in your eyes?".
5. Gonioscopy and entry visual field evaluation up to three months prior to randomization was acceptable. Visual field must meet the requirement for automated threshold visual field (e.g., 30-2 or 24-2 Humphrey) and reliability.
6. Pachymetry within one week of screening was acceptable.

Collect used kit(s) dispensed during the previous visit at 08:00 hours (after the AM dosing).

Confidential

2.7.6.12.1.7　　併用禁止薬及び併用禁止療法

治験期間中は、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（例：ピロカルピン等）、及びプロスタグランジン類の併用は禁止された。

また、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。さらに、レスタシス（シクロスポリン眼科用乳剤 0.05%）との併用は許可されなかった。

被験者が試験参加時に受けた標準的な医療処置は、安定して使用されている限り、治験期間中も継続された。さらに、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、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 分は装用しないようにした。

2.7.6.12.1.8　　評価項目

(1)　有効性評価項目

1)　主要評価項目

- 投与後 2 週、6 週、3 ヵ月の 8:00、10:00、16:00 の時点での 0.02% STN1013900 点眼液 QD 及び BID 投与の試験眼におけるベースライン眼圧が 20 mmHg 超 (8:00) 及び 25 mmHg 未満（8:00、10:00、16:00）の被験者の 0.5%チモロール点眼液 BID 投与に対する非劣性

2)　副次評価項目

- 投与後 2 週、6 週、3 ヵ月の 8:00、10:00、16:00 の時点での 0.02% STN1013900 点眼液 QD 及び BID 投与の試験眼におけるベースライン眼圧が 20 mmHg 超 (8:00) 及び 27 mmHg 未満（8:00、10:00、16:00）の被験者の 0.5%チモロール点眼液 BID 投与に対する非劣性
- 両被験者集団（ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満及び 27 mmHg 未満）における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の非劣性
- 両被験者集団（ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満及び 27 mmHg 未満）における各時点の日中眼圧で調整したベースライン眼圧からの平均変化率の差（STN1013900 - チモロール）
- 両被験者集団（ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満及び 27 mmHg 未満）における各投与後来院時の平均日中眼圧及び日中眼圧のベースラインからの変化量の差（STN1013900 -チモロール）
- 両被験者集団（投与前のベースライン眼圧が 25 mmHg 未満及び 27 mmHg 未満）における人口統計学的特性、未投与下ベースライン眼圧、及び試験前の眼圧下降薬使用等の試験前特性に基づく平均眼圧のサブグループ解析に対する非劣性

(2)　安全性評価項目

主要安全性評価項目は、隅角鏡検査及びパキメータ検査（スクリーニング時）、最高矯正視力 (BCVA)、瞳孔径（直径）、視野検査、眼圧（投与期間の最初の 3 ヵ月後）、細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査、角膜内皮細胞数（スペキュラーマイクロスコープによる）、快適性試験によって判断された眼忍容性、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。

2.7.6.12.1.9 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

すべての被験者が 3 ヵ月間の投与を完了するか、何らかの理由で試験を中止した後、最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の PP 解析対象集団のすべての被験者を対象に臨床的非劣性が示された場合に、本試験を成功と判断した。最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の PP 解析対象集団の被験者において、平均眼圧の差（STN1013900 QD 又は BID - チモロール）の 95%信頼区間の上限が、投与後 3 ヵ月までの 9 時点すべてで 1.5 mmHg 以内、ほとんどの時点で 1.0 mmHg 以内となった場合に、STN1013900 QD 投与群又は BID 投与群の臨床的非劣性が示されるとした。

主要評価項目の主解析は、試験眼のベースライン眼圧が 20 mmHg 超 (8:00) 及び 25 mmHg 未満（08:00、10:00 及び 16:00）の PP 解析対象集団を用いて、各時点（投与後 2 週、6 週及び 3 ヵ月来院時の 08:00、10:00 及び 16:00）の各比較について 2 標本 95% t 分布信頼区間を用いて実施した。主解析は、有意水準を維持するために階層的に実施し、最初にチモロール群に対する STN1013900 QD 群の非劣性を検定し、次に、QD 群が臨床的に非劣性を示した場合には、次にチモロール群に対する STN1013900 BID 群の非劣性を検定した。

Confidential

すべての被験者が 3 ヵ月間の投与を完了した後、又は 3 ヵ月間の投与完了前に何らかの理由で試験を中止した後、初回中間解析で主要評価項目を解析した。投与後 6 ヵ月、9 ヵ月、12 ヵ月の 8:00 の眼圧測定値は有効性解析の対象としなかった。

2) 副次評価項目

ベースライン眼圧からの平均変化率以外の連続的な副次的眼圧有効性評価項目の解析、又は各時点の連続的な眼圧変量の解析を実施し、主要有効性評価項目の解析と同じ方法で臨床的成功のエビデンスを評価した。時点毎の平均眼圧の差（STN1013900 - チモロール）、又は日中眼圧で調整したベースライン平均眼圧からの平均変化率の差に関する解析は、STN1013900 点眼液 QD 群及び BID 群と 0.5%チモロール点眼液 BID 群を比較する 2 標本 t 検定に基づき、ベースライン平均眼圧値からの差は投与群内で 0 に対して両側 1 標本 t 検定を用いた。

(4) 安全性

細隙灯顕微鏡検査及び散瞳下眼底検査の測定値は、離散変数の記述統計量を用いて各測定時点で要約した。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（ベースラインからのライン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。バイタルサインは、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。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。また、個々の臨床検査データをデータ一覧に示した。

AE の報告用語を MedDRA のシソーラス用語に当てはめ、データ一覧に示した。治験薬投与下で発現した有害事象 (TEAE) は、治験薬の初回投与後に発現したものであり、器官別大分類 (SOC) 及び各 SOC 内の基本語 (PT) 毎に頻度及び割合を用いて、投与群毎に要約した。眼及び眼以外の有害事象については別々に要約した。これらの要約は、治験薬との関連性及び重症度毎にも示した。Fisher の正確検定を用いて、各有害事象が発現した被験者の割合の群間差を検定した（SOT 及び PT）。

本試験の安全性データは、すべての被験者が 3 ヵ月の投与を完了した後又は何らかの理由で試験を中止した後の初回中間解析時、及び 300 例以上の被験者が 12 ヵ月の治療を完了した後又は 0.02% STN1013900 点眼液 QD 投与群の 100 例以上の被験者が 12 ヵ月の投与を完了した後のいずれか早い時点で 2 回目の中間解析時に要約した。すべての被験者が 12 ヵ月間の投与を完了するか、12 ヵ月間の投与完了前に試験を中止した時点で、最終的な安全性データの要約を実施した。

2.7.6.12.2 結果の要約

2.7.6.12.2.1 症例の内訳

被験者の内訳は、無作為化集団（全被験者）と最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の被験者でそれぞれ表 2.7.6.12-2 及び表 2.7.6.12-3 に示すように同様であった。

表 2.7.6.12-2. Summary of Subject Disposition (Population: All Subjects)

	0.02% STN1013900 QD (N=251) n (%)	0.02% STN1013900 BID (N=254) n (%)	Timolol 0.5% BID (N=251) n (%)	Total (N=756) n (%)
Number of Randomized Subjects	251	254	251	756
Analysis Populations				
Safety	251 (100.0)	253 (99.6)	251 (100.0)	755 (99.9)
Intent-to-Treat	251 (100.0)	253 (99.6)	251 (100.0)	755 (99.9)
Per Protocol	206 (82.1)	209 (82.3)	217 (86.5)	632 (83.6)
Study Completion				
Completed Month 3	205 (81.7)	153 (60.2)	237 (94.4)	595 (78.7)
Discontinued Prior to Month 3	46 (18.3)	101 (39.8)	14 (5.6)	161 (21.3)
Completed Month 12	146 (58.2)	86 (33.9)	204 (81.3)	436 (57.7)
Discontinued Prior to Month 12	105 (41.8)	168 (66.1)	47 (18.7)	320 (42.3)
Reason for Subject Discontinuation [1]				
Adverse Event	71 (67.6)	132 (78.6)	15 (31.9)	218 (68.1)
Withdrawal of Consent	9 (8.6)	13 (7.7)	9 (19.1)	31 (9.7)
Non-Compliant	3 (2.9)	1 (0.6)	3 (6.4)	7 (2.2)
Lost to Follow-Up	1 (1.0)	3 (1.8)	0	4 (1.3)
Lack of Efficacy	10 (9.5)	4 (2.4)	2 (4.3)	16 (5.0)
Disallowed Concurrent Medication	2 (1.9)	2 (1.2)	5 (10.6)	9 (2.8)
Investigator Decision	1 (1.0)	2 (1.2)	2 (4.3)	5 (1.6)
Protocol Violation	4 (3.8)	6 (3.6)	10 (21.3)	20 (6.3)
Death	2 (1.9)	0	0	2 (0.6)
Other	2 (1.9)	5 (3.0)	1 (2.1)	8 (2.5)

[1] Percentages are based on the total number of discontinuations.
Source: 添付資料 5.3.5.1-10 Table 14.1.2.2 (interim), Table 14.1.2.2 (final)

表 2.7.6.12-3. Summary of Subject Disposition (Population: Randomized Population with Maximum Baseline IOP < 25 mmHg)

	0.02% STN1013900 QD (N=155) n (%)	0.02% STN1013900 BID (N=159) n (%)	Timolol 0.5% BID (N=163) n (%)	Total (N=477) n (%)
Number of Randomized Subjects	155	159	163	477
Analysis Populations				
Safety	155 (100.0)	159 (100.0)	163 (100.0)	477 (100.0)
Intent-to-Treat	155 (100.0)	159 (100.0)	163 (100.0)	477 (100.0)
Per Protocol	129 (83.2)	132 (83.0)	142 (87.1)	403 (84.5)
Study Completion				
Completed Month 3	133 (85.8)	100 (62.9)	154 (94.5)	387 (81.1)
Discontinued Prior to Month 3	22 (14.2)	59 (37.1)	9 (5.5)	90 (18.9)
Completed Month 12	98 (63.2)	62 (39.0)	133 (81.6)	293 (61.4)
Discontinued Prior to Month 12	57 (36.8)	97 (61.0)	30 (18.4)	184 (38.6)
Reason for Subject Discontinuation [1]				
Adverse Event	43 (75.4)	77 (79.4)	12 (40.0)	132 (71.7)
Withdrawal of Consent	6 (10.5)	7 (7.2)	4 (13.3)	17 (9.2)
Non-Compliant	2 (3.5)	1 (1.0)	3 (10.0)	6 (3.3)
Lost to Follow-Up	0	2 (2.1)	0	2 (1.1)
Lack of Efficacy	2 (3.5)	0	1 (3.3)	3 (1.6)
Disallowed Concurrent Medication	0	1 (1.0)	2 (6.7)	3 (1.6)
Investigator Decision	1 (1.8)	2 (2.1)	0	3 (1.6)
Protocol Violation	2 (3.5)	5 (5.2)	8 (26.7)	15 (8.2)
Death	0	0	0	0

Confidential

	0.02% STN1013900 QD (N=155) n (%)	0.02% STN1013900 BID (N=159) n (%)	Timolol 0.5% BID (N=163) n (%)	Total (N=477) n (%)
Other	1 (1.8)	2 (2.1)	0	3 (1.6)

[1] Percentages are based on the total number of discontinuations.
Source: 添付資料 5.3.5.1-10 Table 14.1.2.1 (interim), Table 14.1.2.1 (final)

2.7.6.12.2.2 解析対象集団

ITT 集団には 477 例が含まれ、PP 解析対象集団には最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の被験者のうち 403 例が含まれた（表 2.7.6.12-3）。無作為化されたすべての被験者のうち ITT 集団には 756 が含まれ、PP 解析対象集団には 632 例が含まれた （表 2.7.6.12-2）。

2.7.6.12.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の無作為化集団内の人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で類似していた（表 2.7.6.12-4）。また、無作為化されたすべての被験者の人口統計学的特性は類似していた。

0～2 歳の被験者が研究の対象であり、すべての医療機関が IRB 承認の同意書を所有しており、それに応じたトレーニングを受けていたが、本年齢層の被験者は登録されなかった。

表 2.7.6.12-4. Demographics and Baseline Characteristics (Population: Randomized Population with Maximum Baseline IOP < 25 mmHg)

	0.02% STN1013900 QD N=155 n (%)	0.02% STN1013900 BID N=159 n (%)	Timolol 0.5% BID N=163 n (%)	Total N=477 n (%)
Study Eye Diagnosis				
Ocular Hypertension	53 (34.2)	57 (35.8)	46 (28.2)	156 (32.7)
Open Angle Glaucoma	102 (65.8)	102 (64.2)	117 (71.8)	321 (67.3)
Gender, n (%)				
Male	60 (38.7)	49 (30.8)	66 (40.5)	175 (36.7)
Female	95 (61.3)	110 (69.2)	97 (59.5)	302 (63.3)
Race, n (%)				
Asian	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (3.1)	10 (2.1)
Black	40 (25.8)	44 (27.7)	48 (29.4)	132 (27.7)
Native American	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
White	113 (72.9)	111 (69.8)	109 (66.9)	333 (69.8)
Multiple	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Other	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	29 (18.7)	34 (21.4)	26 (16.0)	89 (18.7)
Not Hispanic or Latino	126 (81.3)	125 (78.6)	137 (84.0)	388 (81.3)
Age, years (SD)	65.8 (11.9)	64.4 (12.9)	63.2 (12.3)	64.5 (12.4)
Age, years, n(%)				
< 65	62 (40.0)	76 (47.8)	85 (52.1)	223 (46.8)
≥ 65	93 (60.0)	83 (52.2)	78 (47.9)	254 (53.2)
Iris Color of Study Eye, n(%)				
Blue/Grey/Green	39 (25.2)	32 (20.1)	46 (28.2)	117 (24.5)

Confidential

	0.02% STN1013900 QD N=155 n (%)	0.02% STN1013900 BID N=159 n (%)	Timolol 0.5% BID N=163 n (%)	Total N=477 n (%)
Brown/Black	95 (61.3)	110 (69.2)	107 (65.6)	312 (65.4)
Hazel	20 (12.9)	17 (10.7)	10 (6.1)	47 (9.9)
Other	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
Time Since Current Diagnosis (weeks)				
Mean (SD)	374.5 (350.99)	319.6 (312.30)	338.2 (318.85)	343.9 (327.66)
Range (Min, Max)	(1, 1547)	(1, 1750)	(1, 1817)	(1, 1817)
Prior Hypotensive Therapy				
Combination Therapy	10 (6.5)	14 (8.8)	9 (5.5)	33 (6.9)
Prostaglandins (Monotherapy)	76 (49.0)	65 (40.9)	74 (45.4)	215 (45.1)
Other (Monotherapy)	16 (10.3)	15 (9.4)	16 (9.8)	47 (9.9)
No Prior Therapy	53 (34.2)	65 (40.9)	64 (39.3)	182 (38.2)

Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
Source: 添付資料 5.3.5.1-10 Table 14.1.1.1 (final)

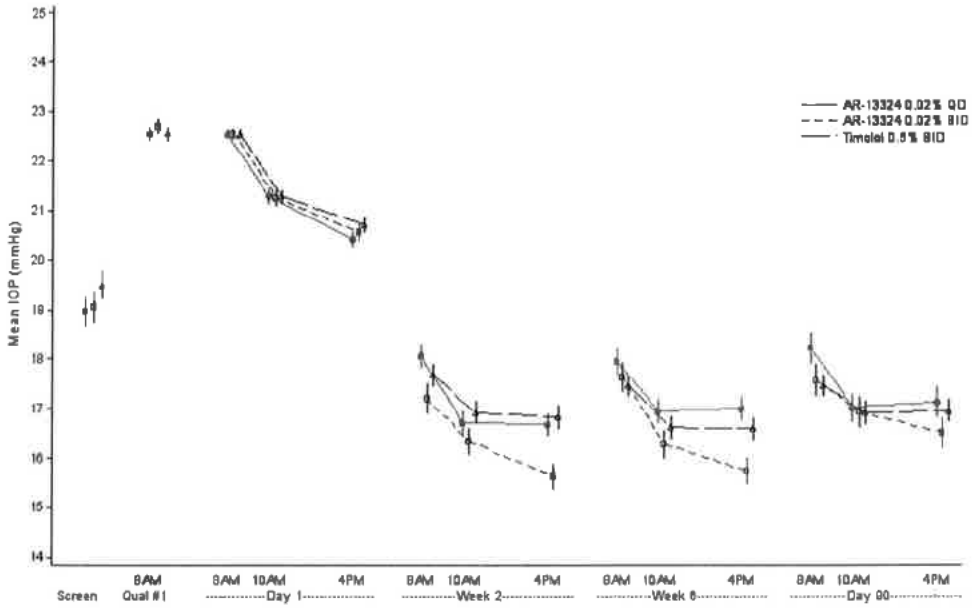
2.7.6.12.2.4 有効性

(1) 主要評価項目

0.02% STN1013900 点眼液を QD 及び BID 投与することにより、主要有効性解析対象集団（最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の PP 解析対象集団）において、臨床的に意義があり、統計的に有意な眼圧下降作用が示された。いずれの投与群も、チモロール BID 投与に対する予め規定された非劣性の基準を満たした。95% CI の上限は、9 時点（15 日目、43 日目及び 90 日目来院時の 08:00、10:00 及び 16:00）のすべてで 1.5 mmHg 以内であり、9 時点のほとんどで 1.0 mmHg 以内であった。9 時点を通じて STN1013900 QD 群及び BID 群とチモロール群との平均眼圧の差［（STN1013900-チモロール）として表示］は、STN1013900 QD 投与群及び BID 群でそれぞれ-0.2～0.8 mmHg 及び-1.2～0.2 mmHg であった。さらに、平均日中眼圧 17 mmHg 以下に達した被験者の割合に関して、いずれの来院でも、STN1013900 QD 群又は BID 群とチモロール群との間で統計的有意差は認められなかった。ただし例外として、15 日目での平均日中眼圧 17 mmHg 以下に達した被験者の割合は、STN1013900 BID 群で統計的に有意に高かった。

ベースラインの平均眼圧値はすべて群を通して類似しており、20.4～22.6 mmHg の範囲であった。投与後の平均眼圧値は、STN1013900 QD 群、STN1013900 BID 群及びチモロール群でそれぞれ、16.7～18.2 mmHg、15.7～17.6 mmHg 及び 16.6～17.7 mmHg であり、ベースライン眼圧からの平均変化量はそれぞれ-3.3～-4.6 mmHg、-4.1～-5.4 mmHg 及び-3.7～-5.1 mmHg であった。

Confidential



Abbreviations; AR-13324= STN1013900
Source: 添付資料 5.3.5.1-10 Figure 1

図 2.7.6.12-1. Study Eye Mean IOP by Visit and Time Point (Mean ± 1 SE, mmHg) (PP Population of Subjects with Maximum Baseline IOP < 25 mmHg)

表 2.7.6.12-5. Mean IOP by Visit (PP Population with Baseline IOP < 25 mmHg)

Study Visit and Time Point		0.02% STN1013900 QD		0.02% STN1013900 BID		Timolol 0.5% BID	
		N	IOP	N	IOP	N	IOP
Baseline	08:00	129	22.54	132	22.55	142	22.54
	10:00	129	21.29	132	21.27	142	21.27
	16:00	129	20.43	132	20.56	142	20.71
Day 15	08:00	127	18.07	122	17.21	142	17.69
	10:00	126	16.72	120	16.35	141	16.93
	16:00	126	16.68	118	15.65	141	16.83
Day 43	08:00	122	17.95	111	17.64	141	17.46
	10:00	120	16.95	106	16.28	141	16.63
	16:00	120	17.00	106	15.75	141	16.60
Day 90	08:00	116	18.24	91	17.58	140	17.47
	10:00	114	17.03	88	16.94	140	16.92
	16:00	114	17.13	88	16.51	139	16.95

Baseline = Qualification Visit 2 (Visit 3)
Source: 添付資料 5.3.5.1-10 Table 14.2.1.1.1

表 2.7.6.12-6. Mean IOP Difference from Timolol by Visit (PP Population with Baseline IOP < 25 mmHg)

	0.02% STN1013900 QD	0.02% STN1013900 BID

Study Visit and Time Point		N	Difference	95% CI	N	Difference	95% CI
Day 15	08:00	127	0.37	(-0.25, 0.99)	122	-0.48	(-1.19, 0.22)
	10:00	126	-0.21	(-0.82, 0.41)	120	-0.57	(-1.24, 0.09)
	16:00	126	-0.15	(-0.75, 0.46)	118	-1.18	(-1.82, -0.54)
Day 43	08:00	122	0.49	(-0.13, 1.12)	111	0.17	(-0.51, 0.86)
	10:00	120	0.32	(-0.31, 0.95)	106	-0.34	(-1.02, 0.33)
	16:00	120	0.40	(-0.22, 1.02)	106	-0.85	(-1.53, -0.17)
Day 90	08:00	116	0.77	(0.03, 1.50)	91	0.11	(-0.64, 0.86)
	10:00	114	0.10	(-0.59, 0.80)	88	0.02	(-0.72, 0.77)
	16:00	114	0.18	(-0.55, 0.91)	88	-0.44	(-1.16, 0.27)

Difference = STN1013900– Timolol
Difference from Timolol 0.5% and two-sided CIs are based on 2-sample t-tests comparing 0.02% STN1013900 QD and BID vs Timolol 0.5%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-10 Table 14.2.1.1.1

(2) 副次評価項目

最大ベースライン眼圧が 27 mmHg 未満の副次有効性解析対象集団では、STN1013900 QD 及び BID 投与により、9 時点すべてで臨床的に意義があり、統計的にも有意なベースラインからの平均眼圧下降が認められた。ベースライン眼圧からの平均変化量は、STN1013900 QD 群、STN1013900 BID 群及びチモロール群でそれぞれ、-3.6～-4.6 mmHg、-4.3～-5.3 mmHg 及び-3.9～-5.4 mmHg であった。ベースライン眼圧が高かった被験者では、チモロール投与による眼圧下降作用が向上したため、STN1013900 BID 群はこの被験者集団でのチモロール群に対する非劣性の基準を満たしたが、STN1013900 QD 群は満たさなかった。

1) 最大ベースライン眼圧 < 25 mmHg

最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の ITT 解析対象集団サブグループで、チモロール群と比較し STN1013900 QD 群の非劣性が示された。STN1013900 QD 群とチモロール群との間の平均眼圧の差の 95%信頼区間上限は、9 時点すべてで 1.5 mmHg 以内であり、9 時点中 7 時点で 1.0 mmHg 以内であった。

3 ヵ月間の有効性評価期間を通した 9 時点での STN1013900 QD 群とチモロール群との間の平均眼圧の差は、-0.22～0.81 mmHg の範囲であった。

非劣性を示す結果の頑健性は、欠測値を補完する様々な方法［時間に関連する測定値の最終観測値による欠測値の補完法 (LOCF)、時間に関連する測定値のベースライン値による欠測値の補完法 (BOCF)、又はマルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 多重補完法］を用いて、PP 及び ITT 解析対象集団で実施した感度解析でも示された。BOCF を除くすべての補完法で、チモロールに対する非劣性が示された。

2) 様々な最大ベースライン眼圧値

最大ベースライン眼圧値が 26 mmHg 未満、24 mmHg 未満、23 mmHg 以下、23 mmHg 未満及び 22 mmHg 未満の PP 解析対象集団を用いて非劣性解析を実施した。予め規定したすべての最大ベースライン眼圧で、STN1013900 BID 群はチモロール群に対する非劣性の基準を満たしたのに対して、STN1013900 QD 群は最大ベースライン眼圧が 24 mmHg 未満であった場合にチモロール群に対する非劣性の基準を満たした。

3) PP 解析対象集団サブグループ（過去の降圧剤使用状況）

プロスタグランジン類の使用歴を有する被験者における各測定時点（8:00、10:00 及び 16:00）のベースライン平均眼圧値（来院 3）は投与群間で類似しており、最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の全 PP 解析対象集団と類似していた。その後、3 つの投与群すべてにおいて、投与後 2 週、6 週及び 3 ヵ月の 9 時点すべてで臨床的に意義があり、統計的にも有意な ($p<0.0001$) ベースラインからの平均眼圧下降が認められ、最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の全 PP 解析対象集団と類似していた。3 ヵ月間の有効性評価期間を通した 9 時点での STN1013900 QD 群とチモロール群との間の平均眼圧の差は 0.0～1.0 mmHg の範囲であった。3 ヵ月間の有効性評価期間を通した 9 時点での STN1013900 BID 群とチモロール群との間の平均眼圧の差は−1.4～0.3 mmHg の範囲であった。これらの結果はいずれも、最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の全 PP 解析対象集団と類似していた。

ベースライン眼圧からの平均変化量は投与群間で類似し、最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の全 PP 解析対象集団で認められた変化の程度と比較してわずかに大きかった。

2.7.6.12.2.5 安全性

有害事象の調査、並びに眼パラメータ、バイタルサイン及び臨床検査所見の評価に基づき、OAG 又は OHT 患者において 0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は安全で、忍容性は概して良好であると考えられた。0.02% STN1013900 点眼液 BID 投与の忍容性はこれよりも不良であり、眼関連の TEAE の発現数、TEAE により治験薬の中止に至った被験者数及び細隙灯顕微鏡検査による眼パラメータ評価で認められた臨床的に意義のある所見数が増加した。

試験中に、STN1013900 QD 群で治験薬投与と関連のない死亡が 2 件発生した。計 49 件の重篤な TEAE（治験薬投与と関連なし）が、STN1013900 QD 群の 17 例、STN1013900 BID 群の 7 例及びチモロール群の 12 例で報告された。眼関連の重篤な TEAE は、STN1013900 QD 群で認められた外科的処置を必要とする白内障の 1 件のみであった。TEAE により治験薬の中止に至った被験者の割合は、STN1013900 QD 群で 30.3%、STN1013900 BID 群で 53.8%、及びチモロール群で 6.4%であった。STN1013900 群では、治験薬の中止の理由は主に SOC「眼障害」に分類される TEAE であった。

TEAE を報告した被験者の割合は、チモロール群より STN1013900 群の方が有意に高く、STN1013900 QD 群の被験者で 87.6%、STN1013900 BID 群の被験者で 88.9%、チモロール群の被験者で 63.3%であった。

表 2.7.6.12-7. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Population)

Category	0.02% STN1013900 QD N=251 n (%)	0.02% STN1013900 BID N=253 n (%)	Timolol 0.5% N=251 n (%)
Number of TEAEs	930	1086	430
Number of subjects with at least one TEAE	220 (87.6)	225 (88.9)	159 (63.3)
Number of ocular TEAEs	762	962	248
Number of subjects with at least one ocular TEAE	209 (83.3)	222 (87.7)	124 (49.4)
Number of non-ocular TEAEs	168	124	182
Number of subjects with at least one non-ocular TEAE	81 (32.3)	68 (26.9)	82 (32.7)
Number of serious TEAEs	22	9	18
Number of subjects with at least one serious TEAE	17 (6.8)	7 (2.8)	12 (4.8)
Number of treatment related TEAEs	630	803	167
Number of subjects with at least one treatment-related TEAE	192 (76.5)	207 (81.8)	98 (39.0)

Category	0.02% STN1013900 QD N=251 n (%)	0.02% STN1013900 BID N=253 n (%)	Timolol 0.5% N=251 n (%)
Number of treatment-related serious TEAEs	0	0	0
Number of subjects with at least one treatment-related serious TEAE	0	0	0
Number of subjects with TEAEs by maximum severity			
Mild	115 (45.8)	100 (39.5)	111 (44.2)
Moderate	87 (34.7)	102 (40.3)	37 (14.7)
Severe	18 (7.2)	23 (9.1)	11 (4.4)
Number of subjects with TEAEs resulting in test article discontinuation	76 (30.3)	136 (53.8)	16 (6.4)
Number of subject deaths with reported TEAEs	2 (0.8)	0	0

Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
Source: 添付資料 5.3.5.1-10 Table 14.3.1.2

大部分の被験者、特に STN1013900 群の被験者で SOC「眼障害」に分類される TEAE が発現し、その割合は STN1013900 QD 群で 78.9%、STN1013900 BID 群で 85.0%であったのに対し、チモロール群では 34.3%であった。

大部分の TEAE（眼及び眼以外）の重症度は軽度又は中等度と報告された。最も高頻度に報告された TEAE は結膜充血であり、STN1013900 QD 群及び BID 群の被験者のそれぞれ 60.6%及び 66.4%で報告されたのに対し、チモロール群では 13.9%であった。本事象の重症度は主に軽度又は中等度であり、散発的な性質のものであった。結膜充血が発現した STN1013900 群の被験者で、4 回以上連続した来院で結膜充血が報告されたのは、QD 群の 28.3%及び BID 群の 25.0%のみであった。

STN1013900 QD 群の被験者の 64 例 (25.5%)、STN1013900 BID 群の被験者の 64 例 (25.3%) 及びチモロール群の被験者の 2 例 (0.8%) で渦巻き角膜が報告された。STN1013900 QD 群及び BID 群の被験者に発現した渦巻き角膜は主に両側性で、重症度は軽度であり、発現時期は最も早い例では BID 群で投与後 2 週、QD 群で投与後 6 週であった。

表 2.7.6.12-8. Ocular Adverse Events Occurring in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD (N=251) n (%)	0.02% STN1013900 BID (N=253) n (%)	Timolol 0.5% BID (N=251) n (%)
Eye Disorders			
Conjunctival Hyperaemia	152 (60.6)	168 (66.4)	35 (13.9)
Cornea Verticillata [1]	64 (25.5)	64 (25.3)	2 (0.8)
Conjunctival Haemorrhage	49 (19.5)	49 (19.4)	2 (0.8)
Vision Blurred	27 (10.8)	44 (17.4)	7 (2.8)
Lacrimation Increased	19 (7.6)	25 (9.9)	0
Visual Acuity Reduced	22 (8.8)	22 (8.7)	6 (2.4)
Eye Pruritus	14 (5.6)	20 (7.9)	3 (1.2)
Conjunctival Oedema	8 (3.2)	19 (7.5)	0
Erythema of Eyelid	14 (5.6)	12 (4.7)	2 (0.8)
Eye Irritation	11 (4.4)	13 (5.1)	8 (3.2)
Foreign Body Sensation in Eyes	7 (2.8)	14 (5.5)	1 (0.4)
General Disorders and Administration Site Conditions			

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD (N=251) n (%)	0.02% STN1013900 BID (N=253) n (%)	Timolol 0.5% BID (N=251) n (%)
Instillation Site Pain	45 (17.9)	45 (17.8)	41 (16.3)
Instillation Site Erythema	14 (5.6)	32 (12.6)	5 (2.0)
Investigations			
Vital Dye Staining Cornea Present	14 (5.6)	17 (6.7)	14 (5.6)

n is the number of subjects with at least one adverse event in the SOC or PT; % is based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed. When reporting incidence, a subject is only counted once if they ever experience an event within the SOC or individual PT. SOC and PT are based on Version 19.0 of the MedDRA coding dictionary.
[1] referred to as corneal deposits in Version 17.0 of the MedDRA coding dictionary
Source: 添付資料 5.3.5.1-10 Table 14.3.3.1

眼以外の TEAE の発現割合は低く、全投与群で同程度の割合の被験者で報告された。最も高頻度に報告された眼以外の TEAE は頭痛であり、STN1013900 QD 群の被験者の 2.4%、STN1013900 BID 群の被験者の 4.0%及びチモロール群の被験者の 3.6%で報告された。

表 2.7.6.12-9. Non-ocular Adverse Events Reported in ≥2% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD (N=251) n (%)	0.02% STN1013900 BID (N=253) n (%)	Timolol 0.5% BID (N=251) n (%)
Infections and Infestations			
Upper Respiratory Tract Infection	5 (2.0)	9 (3.6)	7 (2.8)
Nasopharyngitis	5 (2.0)	2 (0.8)	3 (1.2)
Urinary Tract Infection	2 (0.8)	5 (2.0)	4 (1.6)
Nervous System Disorders			
Headache	6 (2.4)	10 (4.0)	9 (3.6)
Visual Field Defect	5 (2.0)	0	1 (0.4)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders			
Dermatitis Allergic	2 (0.8)	6 (2.4)	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders			
Cough	3 (1.2)	1 (0.4)	5 (2.0)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders			
Back Pain	4 (1.6)	1 (0.4)	5 (2.0)

n is the number of subjects with at least one adverse event in the SOC or PT; % is based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed. When reporting incidence, a subject is only counted once if they ever experience an event within the SOC or individual PT. SOC and PT are based on Version 19.0 of the MedDRA coding dictionary.
Source: 添付資料 5.3.5.1-10 Table 14.3.3.1

試験眼の視力スコアが 3 ライン以上悪化した被験者の割合は、チモロール群と比較して STN1013900 QD 群及び BID 群で高く、STN1013900 QD 群の被験者で 6.4%、STN1013900 BID 群の被験者で 7.6%であったのに対して、チモロール群の被験者では 3.6%であった。しかし、視力悪化は主に散発的な来院時に認められた単眼性のものであり、試験終了時には回復していた。

顕微鏡検査による評価で得られた各試験来院時の試験眼の平均結膜充血スコア（0～3 の評価尺度）は、STN1013900 QD 群で 0.5～0.7、STN1013900 BID 群で 0.6～0.8 であったのに対して、

チモロール群ではベースラインスコアである 0.2 で維持された。試験期間中の来院時に眼瞼紅斑及び眼瞼浮腫の重症度がベースラインから 1 グレード以上上昇した被験者の割合はそれぞれ、STN1013900 QD 群で 8.8%及び 5.2%、STN1013900 BID 群で 9.9%及び 7.1%であったのに対して、チモロール群ではそれぞれ 1.6%及び 1.2%であった。

細隙灯顕微鏡検査所見（上記の所見を除く）、眼底検査所見、陥凹乳頭径比、視野、瞳孔径、内皮細胞密度及び形態、血圧、並びに臨床検査所見に関して、投与群間で顕著な差は認められなかった。臨床的に意義のある心拍数減少がチモロール群で認められたが、STN1013900 QD 群又は BID 群では認められなかった。

2.7.6.12.2.6 結論

有効性の結論：

- 0.02% STN1013900 点眼液は、主要有効性評価対象集団（最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の PP 解析対象集団）において、検討した 9 測定時点（投与後 2 週、6 週、3 ヵ月の 8:00、10:00、16:00）のいずれでも、臨床的に意義があり、統計的にも有意 ($p<0.0001$) なベースラインからの平均眼圧下降をもたらした
- STN1013900 QD（1 日 1 回午後）投与による平均眼圧下降は 3.3 mmHg～4.6 mmHg の範囲であった
- STN1013900 BID（午前及び午後）投与による平均眼圧下降は 4.1 mmHg～5.4 mmHg の範囲であった
- 0.5%チモロール点眼液の BID 投与による平均眼圧下降は 3.7 mmHg～5.1 mmHg の範囲であった
- 投与後 3 ヵ月に観察された STN1013900 による臨床的に意義のある眼圧下降は投与後 12 ヵ月まで維持された
- 0.02% STN1013900 点眼液は、主要有効性評価対象集団（最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の PP 解析対象集団）において、予め規定された 0.5%チモロール点眼液に対する非劣性の基準に適合した
- STN1013900 QD 群では、平均眼圧の差（STN1013900 - チモロール）の 95%信頼区間上限は、9 時点すべてで 1.5 mmHg 以内であり、9 時点中 6 時点で 1.0 mmHg 以内であった
- STN1013900 BID 群では、平均眼圧の差（STN1013900-チモロール）の 95%信頼区間上限は 9 時点すべてで 1.0 mmHg 以内であった
- 3 ヵ月間の有効性評価期間を通した 9 時点を通じた平均眼圧の差（STN1013900 - チモロール）は、STN1013900 QD 投与群では-0.2 mmHg～+0.8 mmHg、STN1013900 BID 投与群では-1.2 mmHg～+0.2 mmHg の範囲であった
- 0.02% STN1013900 点眼液は、最大ベースライン眼圧が 27 mmHg 未満の PP 解析対象集団において、検討した 9 測定時点（投与後 2 週、6 週、3 ヵ月の 8:00、10:00、16:00）のいずれでも、臨床的に意義があり、統計的にも有意な ($p<0.0001$) ベースラインからの平均眼圧下降をもたらした
- STN1013900 QD（1 日 1 回午後）投与による平均眼圧下降は 3.6 mmHg～4.6 mmHg の範囲であった
- STN1013900 BID（午前及び午後）投与による平均眼圧下降は 4.3 mmHg～5.3 mmHg の範囲であった
- チモロールの BID 投与による平均眼圧下降は 3.9 mmHg～5.4 mmHg の範囲であった

Confidential

- 投与後 3 ヵ月に観察された STN1013900 による臨床的に意義のある眼圧下降は投与後 12 ヵ月まで維持された
- STN1013900 BID 投与はチモロールに対する非劣性基準を満たしたが、QD 投与は満たさなかった

安全性の結論：

- AE の調査、並びに眼パラメータ、バイタルサイン及び臨床検査所見の評価に基づき、OAG 又は OHT 患者において 0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は安全で、忍容性は概して良好であると考えられた
- 0.02% STN1013900 点眼液の BID 投与の忍容性はこれよりも低く、眼関連の TEAE の発現数、TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者数及び細隙灯顕微鏡検査による眼パラメータ評価で認められた臨床的に意義のある所見数が増加した
- いずれの投与群でも、治験薬と関連のある重篤な TEAE は認められなかった
- 大部分の TEAE（眼及び眼以外）の重症度は軽度又は中等度と報告された
- 最も高頻度に報告された TEAE は結膜充血、渦巻き角膜及び結膜出血であった。結膜充血は主に軽度で散発的であった
- TEAE により治験薬の中止に至った被験者の割合は、STN1013900 QD 群で 30.3%、STN1013900 BID 群で 53.8%、及びチモロール群で 6.4%であった
- 眼以外の TEAE の発現割合は低く、全投与群で同程度の割合の被験者で報告された
- 細隙灯顕微鏡検査所見（上記の所見を除く）、眼底検査所見、陥凹乳頭径比、視野、瞳孔径、内皮細胞密度及び形態、血圧、並びに臨床検査所見に関して、投与群間で顕著な差は認められなかった。臨床的に意義のある心拍数減少がチモロール群で認められたが、STN1013900 QD 群又は BID 群では認められなかった

全般的結論：

成人 OAG 又は OHT 患者において、0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は安全で、忍容性は概して良好であり、眼圧下降に関してチモロールに対する非劣性が示された。
0.02% STN1013900 点眼液を BID 投与したときの眼圧下降はこれよりもわずかに大きかったが、12 ヵ月間の治験期間中の中止率から、安全性プロファイルはそれほど良好ではなかった。したがって、臨床で推奨される投与レジメンは STN1013900 QD 投与である。

2.7.6.13 外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS303）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-11

治験の標題: 眼圧上昇患者を対象として 0.02% STN1013900 点眼液の 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与時の安全性を 0.5% チモロール点眼液の 1 日 2 回投与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、12 ヵ月間試験 Rho キナーゼ眼圧上昇治療試験 (ROCKET-3)	
治験責任医師: [redacted] 他、計 20 名	
治験実施施設: [redacted] 他、計 20 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 8 月 11 日～2016 年 12 月 7 日	開発のフェーズ: 第Ⅲ相

2.7.6.13.1 治験方法の概略

2.7.6.13.1.1 目的

(1) 主要目的

本試験の主要目的は、12ヵ月間にわたって0.02% STN1013900点眼液を1日1回(QD)及び1日2回(BID)投与したときの眼局所及び全身安全性を評価することであった。

(2) 副次目的

本試験の副次目的は以下の項目を評価することであった。

- 視力、瞳孔径、眼圧(IOP)、客観的細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査、眼忍容性、視野、有害事象(AE)
- 心拍数、血圧及び臨床検査により測定した全身安全性

2.7.6.13.1.2 治験方法

本試験は、眼圧上昇が認められる被験者を対象に、0.02% STN1013900点眼液を1日1回及び1日2回投与したときの安全性を、0.5%チモロール点眼液を1日2回投与したときと比較検討する、第III相、二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、12ヵ月間試験であった（以降、STN1013900 QD, STN1013900 BID及びチモロールBID）。

適格な被験者は、両眼が開放隅角緑内障(OAG)又は高眼圧症(OHT)のいずれかの診断が必要とされた。本試験への参加に同意し、登録した被験者は、計9回来院した。来院は、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2週（15日目）、6週（43日目）、3ヵ月（90日目）、6ヵ月（180日目）、投与後9ヵ月（270日目）及び12ヵ月（365日目）であった。被験者は、適格性確認来院1の前に使用中の眼圧下降薬がある場合には、最低の定められた期間（薬剤に応じて5日～4週間）休薬が必要とされた。スクリーニング来院及び適格性確認来院1及び適格性確認来院2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場合、被験者は本試験への登録に適格とした。被験者は適格性確認来院2で登録され、コンピュータで作成した無作為化リストに従って3種類の治験薬(IP)群のいずれかに3:3:2の比（STN1013900 QD、STN1013900 BID、チモロールBID）で割付けられた。

無作為化はウェブ自動応答システムを用いて行い、治験実施医療機関で被験者を層別化した。登録された被験者は、投与後1日から12ヵ月の来院前日の夕方まで、夜（午後）に、割付けられたIPを両眼(OU)に投与した。各来院時に、安全性評価の手順として、症状、バイタルサイン、快適性検査、眼圧を含む非散瞳下眼検査、視力及び細隙灯顕微鏡検査を実施した。試験期間を通じて実施した追加の安全性評価項目は、臨床化学検査及び血液学的検査、尿妊娠検査、視野、瞳孔径測定、散瞳下眼底検査であった。早期中止した被験者については、可能な限り、来院9（投与後12ヵ月）に記載されている必要なすべての検査を終了来院で実施したことを確認するよう努めた。

2.7.6.13.1.3 被験者数

計画時の総症例数はカナダの240例であった。

2.7.6.13.1.4 診断及び主な組入れ基準

(1) 対象被験者

眼圧上昇患者

(2) 選択基準

被験者が本試験に参加するためには、以下の基準をすべて満たさなければならなかった。

1. 19 歳以上であること
2. OAG 又は 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、他眼は OHT の可能性がある
3. 2～7 日間隔での 2 回の適格性確認来院時 (8:00) に、試験眼の非投薬時（休薬後）の眼圧が 20 mmHg 超かつ 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 超かつ 27 mmHg 未満
4. ETDRS による各眼の矯正視力が+1.0 logMAR 以上又は各眼でそれに相当する視力（20/200 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

眼科：

1. 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
2. 両眼の眼圧（投薬前）が 27 mmHg 以上（この基準の対象から除外された者は、適格性の再評価を試みてはならない）、又はスクリーニング前の 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
3. 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薬に対する既知の過敏症
4. 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
5. 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］
6. 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
7. いずれかの眼の感染又は炎症の最近又は現在のエビデンス。いずれかの眼のスクリーニング時の臨床的に重大な眼瞼炎、結膜炎の現在のエビデンス、又は単純ヘルペス若しくは帯状疱疹性角膜炎の既往歴
8. いずれかの眼のスクリーニング前 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（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）
9. いずれかの眼の試験に支障を来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）、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場合（例、陥凹乳頭径比 0.8 を超える、重度の視野欠損等）を含む
10. スクリーニング時にいずれかの眼の中心角膜厚が 600 μm を超える
11. 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：

12. スクリーニング時の臨床検査の、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）
13. 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（例、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）
14. 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）
15. スクリーニング前30日以内の何らかの介入試験への参加
16. スクリーニング前30日以内又は予想される試験期間中に眼圧に影響を及ぼす可能性がある全身薬の変更
17. 妊娠中、授乳中、妊娠を計画中、又は医学的に許容可能な避妊法を使用していない妊娠可能な女性。成人女性は、閉経後1年以上経過している場合又は不妊手術後3ヵ月以上経過している場合を除き、妊娠可能とみなす。妊娠可能なすべての女性は、スクリーニング時の尿妊娠検査が陰性でなければならず、本試験期間中に妊娠する意図があってはならない

2.7.6.13.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

被験薬：0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：221011、228501、242811

対照薬：0.5% チモロール点眼液：ロット番号：229526F、233640F、233643F、246026F

STN1013900 プラセボ点眼液：ロット番号：220991、230271

(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

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

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

(3) 投与期間

12ヵ月間

2.7.6.13.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表2.7.6.13-1に示した。

表 2.7.6.13-1. Schedule of Events

	Screening	Qual. #1	Qual. #2	Treatment

Day/Week/Month			D1			W2	W6	M3	M6	M9	M12 (D365)
Visit	1	2	3.0	3.1	3.2	4.0	5.0	6.0	7	8	9 (Exit)
Hour (XY = XY:00)		08	08	10	16	08	08	08	08	08	08
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	X	X	X
Heart Rate/Blood Pressure	X	X	X			X	X	X	X	X	X
Urine Pregnancy Test[2]	X							X	X	X	X
Clinical Labs (Chem/Hem)	X							X			X
Symptoms/Adverse Events[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Comfort Test[4]						X	X	X	X	X	X
Visual Acuity (ETDRS)	X	X	X			X	X	X	X	X	X
Pupil Size			X					X	X		X
IOP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biomicroscopy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Gonioscopy[5]/Pachymetry[6]	G/P										
Visual Field[5]	X							X			X
Ophthalmoscopy (dilated)	X							X	X		X
Eye-Drop Instillation Evaluation	X										
Study Medications Dispensed					X			X	X	X	
Study Medications Collected							X[7]	X[7]	X[7]	X[7]	X[7]
Study Completed											X

Abbreviations: Qual. = qualification, D = day, W = week, M = month, Chem/Hem = chemistry/hematology, ETDRS = early treatment of diabetic retinopathy study, G = gonioscopy, P = pachymetry.
Visit window: Allowable visit variation on post-qualification visits within the first 3 months was ± 3 days. Subsequent visits had ± 5 days variance.

1. Subjects who were using ocular hypotensive medications had to undergo 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 TEAEs were documented on the AE form. Additional symptoms reported after screening and before randomization were documented on the medical history form.
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 had to meet 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. Collected used kit(s) dispensed during the previous visit at 08:00 hours (after the AM dosing, as applicable).

2.7.6.13.1.7 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。許可されなかった眼科用薬には、以下のものが含まれる。

- すべての眼圧下降薬 （処方薬又は市販薬）
- 縮瞳薬
- エピネフリン関連化合物
- 炭酸脱水酵素阻害薬（眼又は全身用）
- 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 （ピロカルピン等）
- プロスタグランジン類

眼圧に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、用法及び用量、薬剤が一貫している場合は許可された。例えば、特定の薬剤とその用量及び用法がスクリーニング前の 30 日間一貫しており、試験中のある時点で変更が必要になると考えられない限り、被験者は全身性 β-アドレナリン受容体拮抗薬で治療することができた。

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。

2.7.6.13.1.8 評価項目

(1) 安全性評価項目

本試験では、無作為化されたすべての被験者を対象に以下の安全性の項目を評価した。

- 症状 (AE)
- 快適性検査（眼の忍容性）
- 視力（ETDRS 又は同等の検査）
- 瞳孔径
- 眼圧
- 角膜、結膜、前房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用いた）
- 眼底検査
- 視野
- 角膜厚測定（スクリーニング時のみ）
- 心拍数及び血圧
- 臨床検査所見

2.7.6.13.1.9 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) 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、安全性変数を要約し、投与された被験者を要約するために使用された。

(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ごとに、無作為化集団について要約された。

投与群間の差異検定は、人口統計学的特性とベースライン特性の両方について行われた。カテゴリー応答は Fisher の正確検定を使用して検定した。連続指標は、投与のみを説明変数とした分散分析モデルを用いて検定した。

(3) 安全性

安全性及び忍容性の評価は本試験の主要目的であった。すべての安全性解析は安全性解析対象集団を用いて実施し、該当する場合は試験眼と対側眼を別々に解析した。安全性の評価は、症状(AE)、快適性検査（眼の忍容性）、IOP、細隙灯顕微鏡検査、散瞳下眼底検査、視力（ETDRS 又は同等の検査）、瞳孔径、視野、角膜厚測定（スクリーニング時のみ）、心拍数及び血圧、臨床検査所見で行われた。

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。

2.7.6.13.2 結果の要約

2.7.6.13.2.1 症例の内訳

無作為化された集団（全被験者）の内訳を表 2.7.6.13-2 に示した。同数の被験者が 3:3:2 の比率で無作為化され、ほとんどの被験者 (82.6%) がチモロール群で試験を完了し、次いで STN1013900 QD 及び STN1013900 BID 群でそれぞれ 47.1% 及び 11.1%の被験者が試験を完了した。STN1013900 BID 群 (90.6%) 及び STN1013900 QD 群 (83.3%) では、有害事象により試験を中止した被験者がチモロール群 (25.0%) より多かった。

表 2.7.6.13-2. Summary of Subject Disposition by Treatment Group (All Randomized Subjects)

	STN1013900 QD n = 34	STN1013900 BID n = 36	Timolol BID n = 23	All Subjects n = 93
Analysis Populations, n (%)[1]				
Safety	34 (100.0)	36 (100.0)	23 (100.0)	93 (100.0)
Study Completion, n (%)				
Completed	16 (47.1)	4 (11.1)	19 (82.6)	39 (41.9)
Discontinued	18 (52.9)	32 (88.9)	4 (17.4)	54 (58.1)
Missing	0	0	0	0
Reasons for Subject Discontinuation, n (%)[2]				
Adverse Event	15 (83.3)	29 (90.6)	1 (25.0)	45 (83.3)
Withdrawal of Consent	0	0	1 (25.0)	1 (1.9)
Disallowed Concomitant Medication	1 (5.6)	0	0	1 (1.9)
Investigator Decision	0	2 (6.3)	1 (25.0)	3 (5.6)
Protocol Violations	2 (11.1)	1 (3.1)	1 (25.0)	4 (7.4)
Protocol Deviations[3]				
Any Deviations	27 (79.4)	27 (75.0)	18 (78.3)	72 (77.4)
Major Deviations	9 (26.5)	14 (38.9)	6 (26.1)	29 (31.2)
Minor Deviations	24 (70.6)	21 (58.3)	15 (65.2)	60 (64.5)

Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group.
[1] For the treatment assignments, Safety population uses as Treated.
[2] Percentages are based on the total number of discontinuations.
[3] 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 5.3.5.1-11 Table 14.1.2.2.

2.7.6.13.2.2 解析対象集団

無作為化集団には 93 例が含まれた（表 2.7.6.13-3）。他の解析集団は解析されなかった。

2.7.6.13.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為化集団の人口統計学的及びベースライン特性の要約を表 2.7.6.13-3 に示した。全被験者の平均年齢は 63.8 (±9.14) 歳で、範囲は 26 歳から 84 歳であった。65 歳未満の被験者 (50.5%) は 65 歳以上の被験者 (49.5%) よりわずかに多かった。被験者の大多数は、白人 (89.2%) 及びヒスパニック系又はラテン系以外 (97.8%) であった。主な虹彩の色は青／灰色／緑 (43.0%) で、次いで茶／黒 (35.5%)、ヘーゼル (21.5%) であった。試験眼は、OHT (65.6%) が OAG (34.4%) 及びプロスタグランジン使用歴がない眼 (59.1%) より多かった。投与群間で人口統計学的又はベースライン特性に統計的に有意な差はなかった。

表 2.7.6.13-3. Demographics and Baseline Characteristics (All Randomized Subjects)

	STN1013900 QD n = 34	STN1013900 BID n = 36	Timolol BID n = 23	All Subjects n = 93
Study Eye Diagnosis – n (%)				
Ocular Hypertension	20 (58.8)	24 (66.7)	17 (73.9)	61 (65.6)
Open Angle Glaucoma	14 (41.2)	12 (33.3)	6 (26.1)	32 (34.4)
Sex, n (%)				
Male	16 (47.1)	18 (50.0)	15 (65.2)	49 (52.7)
Female	18 (52.9)	18 (50.0)	8 (34.8)	44 (47.3)
Age (years)				
N	34	36	23	93
Mean	64.6	64.4	61.9	63.8
SD	7.73	7.84	12.52	9.14
Median	64.5	66.0	61.0	64.0
Range (Min, Max)	(48, 84)	(40, 78)	(26, 83)	(26, 84)
Age (years), n (%)				
< 65	17 (50.0)	14 (38.9)	16 (69.6)	47 (50.5)
≥ 65	17 (50.0)	22 (61.1)	7 (30.4)	46 (49.5)
Race, n (%)				
Asian	0	1 (2.8)	3 (13.0)	4 (4.3)
Black or African American	3 (8.8)	1 (2.8)	1 (4.3)	5 (5.4)
Native American	0	0	0	0
White	30 (88.2)	34 (94.4)	19 (82.6)	83 (89.2)
Multiple	0	0	0	0
Other	1 (2.9)	0	0	1 (1.1)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	1 (2.9)	1 (2.8)	0	2 (2.2)
Not Hispanic or Latino	33 (97.1)	35 (97.2)	23 (100.0)	91 (97.8)
Iris Color, Study Eye, n (%)				
Blue/Grey/Green	9 (26.5)	19 (52.8)	12 (52.2)	40 (43.0)
Brown/Black	18 (52.9)	9 (25.0)	6 (26.1)	33 (35.5)
Hazel	7 (20.6)	8 (22.2)	5 (21.7)	20 (21.5)
Other	0	0	0	0

Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
Source: 添付資料 5.3.5.1-11 Table 14.1.1.2.

2.7.6.13.2.4 安全性

- AE の精査、並びに眼パラメータ及びバイタルサインの評価に基づき、OAG 又は OHT の被験者において 0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は安全で、忍容性は概して良好であ

った。0.02% STN1013900 点眼液の BID 投与は安全であったが、0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与よりも忍容性は劣っていた

- 0.02% STN1013900 点眼液の BID 投与は忍容性は低く、眼の TEAE の発現割合が高く、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者が多かった

表 2.7.6.13-4. Overall Summary of TEAEs by Treatment Group (Safety Population)

	STN1013900 QD n = 34	STN1013900 BID n = 36	STN1013900 BID n = 23
Number of TEAEs	232	238	57
Number of Subjects with ≥ 1 TEAE	33 (97.1)	36 (100.0)	20 (87.0)
Number of Ocular TEAEs	201	218	41
Number of Subjects with ≥ 1 Ocular TEAE	33 (97.1)	36 (100.0)	18 (78.3)
Number of Non-Ocular TEAEs	31	20	16
Number of Subjects with ≥ 1 Non-Ocular TEAE	17 (50.0)	9 (25.0)	10 (43.5)
Number of Serious TEAEs	0	1	1
Number Subjects with ≥ 1 Serious TEAE	0	1 (2.8)	1 (4.3)
Number of Treatment-Related TEAEs	176	193	25
Number of Subjects with ≥ 1 Treatment-Related TEAE	32 (94.1)	36 (100.0)	16 (69.6)
Number of Treatment-Related Serious TEAEs	0	1	0
Number of Subjects with ≥ 1 Treatment-Related Serious TEAE	0	1 (2.8)	0
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity			
Mild	10 (29.4)	4 (11.1)	12 (52.2)
Moderate	17 (50.0)	19 (52.8)	7 (30.4)
Severe	6 (17.6)	13 (36.1)	1 (4.3)
Unknown/Missing	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs Resulting in IP Discontinuation	16 (47.1)	31 (86.1)	3 (13.0)
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Death	0	0	0

Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
Source: 添付資料 5.3.5.1-11 Table 14.3.1.2.

- 本試験では死亡は報告されなかった。試験期間中、STN1013900 BID 群で 1 件の治験薬投与と関連があるかもしれない重篤な TEAE（単眼の虹彩毛様体炎）が報告された
- STN1013900 投与群で報告されたほとんどの TEAE（眼及び眼以外）は、軽度又は中等度であった（STN1013900 QD：79.4%、STN1013900 BID：63.9%）
  - ➢ 最も高頻度に報告された TEAE は結膜充血及び渦巻き角膜であった。このうち大半（約 79%～100%）は軽度又は中等度と判定された
  - ➢ TEAE により治験薬の中止に至った被験者の割合は、STN1013900 QD 群で 47.1%、STN1013900 BID 群で 86.1%、及びチモロール群で 13.0%であった
  - ➢ 眼以外の TEAE の発現割合は低く、全投与群で同程度の割合の被験者で報告された
- 細隙灯顕微鏡検査所見（上記の TEAE を除く）、眼底検査所見、陥凹乳頭径比、視野、瞳孔径及び血圧に関して、投与群間で顕著な差は認められなかった。臨床的に意義のある心拍数減少がチモロール群で認められたが、STN1013900 のいずれの群でも認められなかった

表 2.7.6.13-5. Ocular Adverse Events Occurring in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	STN1013900 QD n = 34	STN1013900 BID n = 36	Timolol BID n = 23
Eye Disorders	33 (97.1)	34 (94.4)	11 (47.8)
Conjunctival Hyperaemia	28 (82.4)	34 (94.4)	2 (8.7)
Cornea Verticillata	13 (38.2)	14 (38.9)	0
Erythema of Eyelid	5 (14.7)	10 (27.8)	2 (8.7)
Conjunctival Haemorrhage	7 (20.6)	6 (16.7)	0
Eyelid Oedema	4 (11.8)	7 (19.4)	0
Lacrimation Increased	7 (20.6)	4 (11.1)	0
Corneal Opacity	5 (14.7)	4 (11.1)	0
Blepharitis	2 (5.9)	5 (13.9)	0
Vision Blurred	2 (5.9)	5 (13.9)	0
Conjunctival Oedema	3 (8.8)	3 (8.3)	0
Eye Pruritus	3 (8.8)	3 (8.3)	0
Eye Pain	2 (5.9)	3 (8.3)	1 (4.3)
Eye Irritation	1 (2.9)	3 (8.3)	0
Eyelids Pruritus	1 (2.9)	3 (8.3)	0
Foreign Body Sensation in Eyes	0	4 (11.1)	0
Lenticular Opacities	3 (8.8)	1 (2.8)	0
Conjunctivochalasis	2 (5.9)	1 (2.8)	0
Eye Discharge	2 (5.9)	1 (2.8)	0
Photophobia	2 (5.9)	1 (2.8)	0
Conjunctivitis Allergic	0	2 (5.6)	0
Eye Allergy	2 (5.9)	0	0
Eyelid Pain	0	2 (5.6)	0
Optic Disc Haemorrhage	0	2 (5.6)	1 (4.3)
Dry Eye	1 (2.9)	0	2 (8.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	16 (47.1)	13 (36.1)	7 (30.4)
Instillation Site Pain	9 (26.5)	8 (22.2)	6 (26.1)
Instillation Site Discomfort	6 (17.6)	2 (5.6)	1 (4.3)
Instillation Site Erythema	2 (5.9)	2 (5.6)	0
Instillation Site Pruritus	2 (5.9)	0	0
Investigations	17 (50.0)	9 (25.0)	7 (30.4)
Vital Dye Staining Cornea Present	14 (41.2)	8 (22.2)	7 (30.4)
IOP Increased	3 (8.8)	1 (2.8)	0
Infections and Infestations	10 (29.4)	2 (5.6)	4 (17.4)
Conjunctivitis	2 (5.9)	0	0
Hordeolum	0	0	2 (8.7)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0	4 (11.1)	0
Dermatitis Allergic	0	2 (5.6)	0

n is the number of subjects with at least one adverse event in the SOC or PT; % is based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
When reporting incidence, a subject is only counted once if they ever experience an event within the SOC or individual PT.
SOC and PT are based on Version 19.0 of the MedDRA coding dictionary.
Source: 添付資料 5.3.5.1-11 Table 14.3.3.1.

表 2.7.6.13-6. Treatment-Related Ocular Adverse Events Occurring in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	STN1013900 QD n = 34	STN1013900 BID n = 36	Timolol BID n = 23
Eye Disorders	31 (91.2)	34 (94.4)	6 (26.1)
Conjunctival Hyperaemia	25 (73.5)	33 (91.7)	2 (8.7)
Cornea Verticillata	13 (38.2)	14 (38.9)	0

Confidential

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	STN1013900 QD n = 34	STN1013900 BID n = 36	Timolol BID n = 23
Erythema of Eyelid	5 (14.7)	8 (22.2)	0
Lacrimation Increased	7 (20.6)	4 (11.1)	0
Corneal Opacity	5 (14.7)	4 (11.1)	0
Conjunctival Haemorrhage	5 (14.7)	3 (8.3)	0
Eyelid Oedema	2 (5.9)	6 (16.7)	0
Eye Pruritus	3 (8.8)	3 (8.3)	0
Conjunctival Oedema	3 (8.8)	2 (5.6)	0
Eye Pain	2 (5.9)	3 (8.3)	0
Vision Blurred	1 (2.9)	4 (11.1)	0
Foreign Body Sensation in Eyes	0	4 (11.1)	0
Blepharitis	0	3 (8.3)	0
Eye Irritation	1 (2.9)	2 (5.6)	0
Eyelids Pruritus	0	3 (8.3)	0
Photophobia	2 (5.9)	1 (2.8)	0
Eye Allergy	2 (5.9)	0	0
Lenticular Opacities	2 (5.9)	0	0
Dry Eye	1 (2.9)	0	2 (8.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	15 (44.1)	11 (30.6)	7 (30.4)
Instillation Site Pain	9 (26.5)	8 (22.2)	6 (26.1)
Instillation Site Discomfort	5 (14.7)	2 (5.6)	1 (4.3)
Instillation Site Erythema	2 (5.9)	2 (5.6)	0
Instillation Site Pruritus	2 (5.9)	0	0
Investigations	13 (38.2)	6 (16.7)	7 (30.4)
Vital Dye Staining Cornea Present	11 (32.4)	5 (13.9)	6 (26.1)
IOP Increased	3 (8.8)	1 (2.8)	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0	3 (8.3)	0
Dermatitis Allergic	0	2 (5.6)	0
Infections and Infestations	2 (5.9)	0	1 (4.3)
Conjunctivitis	2 (5.9)	0	0

n is the number of subjects with at least 1 AE in the SOC or PT; % is based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
When reporting incidence, a subject is only counted once if they ever experience an event within the SOC or individual PT.
SOC and PT are based on Version 19.0 of the MedDRA coding dictionary.
Source: 添付資料 5.3.5.1-11 Table 14.3.3.3.

表 2.7.6.13-7. Non-Ocular Adverse Events Occurring in ≥ 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Population)

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	STN1013900 QD n = 34	STN1013900 BID n = 36	Timolol BID n = 23
Investigations	17 (50.0)	9 (25.0)	7 (30.4)
Blood Triglycerides Increased	2 (5.9)	0	0
Infections and Infestations	10 (29.4)	2 (5.6)	4 (17.4)
Nasopharyngitis	2 (5.9)	1 (2.8)	0
Nervous System Disorders	3 (8.8)	4 (11.1)	2 (8.7)
Headache	1 (2.9)	3 (8.3)	1 (4.3)
Dizziness	0	2 (5.6)	0
Gastrointestinal Disorders	3 (8.8)	2 (5.6)	0
Nausea	0	2 (5.6)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	5 (14.7)	0	2 (8.7)
Arthralgia	3 (8.8)	0	1 (4.3)

Confidential

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	STN1013900 QD n = 34	STN1013900 BID n = 36	Timolol BID n = 23

n is the number of subjects with at least one adverse event in the SOC or PT; % is based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
When reporting incidence, a subject is only counted once if they ever experience an event within the SOC or individual PT.
SOC and PT are based on Version 19.0 of the MedDRA coding dictionary.
Source: 添付資料 5.3.5.1-11 Table 14.3.3.1.

- 上昇した眼圧の下降は、投与期間全体を通じてすべての投与群で認められた

2.7.6.13.2.5 結論

OAG 又は OHT の被験者において、0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は安全であり、忍容性は概して良好であった。0.02% STN1013900 点眼液の BID 投与の忍容性は QD 投与に劣り、眼関連の TEAE の発現割合及び TEAE による被験者の中止率が高かった。

2.7.6.14 外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS304）（参考資料）

添付資料 5.3.5.1-12

治験の標題: 眼圧上昇患者を対象として 0.02% STN1013900 点眼液の 1 日 1 回点眼の眼圧下降作用及び安全性を 0.5%チモロール点眼液の 1 日 2 回投与と比較評価するための、3 ヵ月目の中間解析を含む二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、6 ヵ月間試験	
治験責任医師: [redacted] 他、計 52 名	
治験実施施設: [redacted] 他、計 52 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: 2015 年 8 月 28 日～2016 年 12 月 16 日	開発のフェーズ: 第Ⅲ相

2.7.6.14.1 治験方法の概略

2.7.6.14.1.1 目的

- 本試験の主要目的は、0.02% STN1013900 点眼液 QD 投与時の眼圧下降作用を、実薬対照である 0.5%チモロール点眼液 BID 投与と 3 ヵ月間にわたり比較評価する。
- 本試験の副次目的は、0.02% STN1013900 点眼液を 6 ヵ月間にわたり QD 投与したときの眼局所及び全身安全性を評価する。

2.7.6.14.1.2 治験方法

本試験は、18 歳以上の被験者を対象に 0.02% STN1013900 点眼液を QD 投与したときの眼圧（IOP）下降作用を、0.5%チモロール点眼液 BID 投与と比較する、6 ヵ月間（中間解析を投与後 3 ヵ月に予定）、二重遮蔽、無作為化、多施設共同、実薬対照、並行群間比較、有効性及び安全性試験であった。0.02% STN1013900 点眼液を QD（午後）、0.5% チモロール点眼液を BID（午前及び午後）投与した。適切な遮蔽化を達成するために、STN1013900（午後）を投与した被験者にも STN1013900 プラセボを QD（午前）投与した。被験者は、開放隅角緑内障 (OAG) 又は高眼圧症 (OHT) のいずれかの診断を有するものが登録に適格とされた。

本試験への参加に同意し、登録された被験者は、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 2 週（15 日目）、6 週（43 日目）、3 ヵ月（90 日目、主要有効性解析）、4 ヵ月（120 日目）、5 ヵ月（150 日目）及び 6 ヵ月（180 日目／終了）の計 9 回来院した。被験者は、適格性確認来院 1 の前に使用中の眼圧下降薬がある場合には、最低の定められた期間（薬剤に応じて 5 日～4 週間）休薬が必要とされた。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被験者が本試験への登録に適格と判断された。複数の手順のうち、適格な被験者は適格性確認来院 1 及び 2 で眼圧測定を含む眼の検査を受け、引き続き適格である場合は、被験者は適格性確認来院 2 に組入れられ、コンピュータで作成した無作為化リストに従って 2 種類の治験薬群のいずれかに 1:1 の比で割付けられた。

投与と潜在的な試験バイアスのバランスの適切なコントロールを保証するため、ウェブ自動応答システム (IWRS) 法を用いて無作為化し、治験実施医療機関及びベースライン最大眼圧（25 mmHg 未満かつ 25 mmHg 以上）で被験者を層別化した。登録された被験者は、「AM」と「PM」のラベルが貼付されたボトルを使用して、投与後 1 日から 6 ヵ月の来院前日の夕方まで両眼に割付けられた治験薬を投与した。午前（来院日当日を除く、7:30～8:30 の任意の時点）は「AM」のラベルが貼付された治験薬ボトル、午後（20:00～22:00 の任意の時点）は「PM」のラベルが貼付されたボトルを使用した。来院日のすべての午前の投与は、その来院日の最初の眼圧測定から 30 分後に行った。来院 3～来院 9 の各時点で実施した手順は、8:00、10:00 及び 16:00 時点での眼圧評価を含む安全性及び有効性の測定であった。来院 7（投与後 4 ヵ月）、来院 8（投与後 5 ヵ月）及び来院 9（投与後 6 ヵ月）の眼圧評価は、本試験の主要有効性解析には含まれなかった。早期中止した被験者については、来院 9（投与後 6 ヵ月）に予定されたすべての検査及び散瞳下眼底検査を含む最終来院を予定するよう可能な限り努力した。

2.7.6.14.1.3　被験者数

本試験には 700 例以上を組入れる計画であった（各群 350 例、1:1 に無作為化）。

2.7.6.14.1.4　診断及び主な組入れ基準

(1)　対象被験者

眼圧上昇患者

(2)　選択基準

1. 18 歳以上であること
2. 両眼の OAG 又は OHT の診断（片眼の OAG 及び対側眼の OHT は許容される）
3. 2～7 日間隔での 2 回の適格性確認来院時 (8:00) において、片眼又は両眼の未投薬時（休薬後）の眼圧が 20 mmHg 超かつ 30 mmHg 未満。2 回目の適格性確認来院時の 10:00 及び 16:00 の片眼又は両眼の眼圧が 17 mmHg 超かつ 30 mmHg 未満。2 回目の適格性確認来院で片眼のみが適格とされた場合、初回適格性確認来院で適格とされた眼とすべての時点で同一の眼でなければならない
4. 各眼の最高矯正視力が ETDRS チャートで 1.0 logMAR 以上又は各眼でこれと同等の視力（各眼でスネレン視力表で 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

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治験責任医師により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。注：レーザー周辺虹彩切開術歴は不可とした
3. 両眼の眼圧が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. 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
5. 製剤のいずれかの成分（例、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薬に対する既知の過敏症
6. 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
7. いずれかの眼の屈折矯正手術歴（例、放射状角膜切開術、PRK、LASIK、角膜クロスリンキング等）
8. 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
9. 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
10. いずれかの眼のスクリーニング前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（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) 非ステロイド性アレルギー点眼薬又は血管収縮性アレルギー点眼薬（試験期間中、治験責任医師の処方に従って使用可能）
11. スクリーニング時に、いずれかの眼の平均中心角膜厚が620 μmを超える
12. いずれかの眼の信頼できる圧平眼圧計の使用を妨げる何らかの異常（例、円錐角膜等）

全身性：

13. 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）
14. 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（例、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）
15. 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）
16. 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
17. 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［ステロイドを含む薬剤等の使用で全身投与の経路は問わない（例、吸入ステロイド等）］の変更

Confidential

18. 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

2.7.6.14.1.5 投与方法

(1) 治験製剤

被験薬：0.02% STN1013900 点眼液：ロット番号：228501、242811

対照薬：0.5% チモロール点眼液：ロット番号：229526F、233643F、246026F、261895F

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（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

(3) 投与期間

6 ヵ月間

2.7.6.14.1.6 検査・観察スケジュール

検査・観察スケジュールを表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1. Schedule of Events

Day (D)/Week (W)/Month (M)	Screening	Qual #1	Qual. #2 D1			Post D1 Treatment Period Assessments											
						W2 (Day 15±3)			W6 (Day 43±3)			M3 (Day 90±3), M4 (Day 120±3), M5 (Day 150±3)			M6 (Day180±7)		
Visit	1	2	3.0	3.1	3.2	4.0	4.1	4.2	5.0	5.1	5.2	6.0-8.0	6.1-8.1	6.2-8.2	9.0	9.1	9.2
Hour (XY = XY:00)		08	08	10	16	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			X		
HR/BP	X	X	X			X			X			X			X		
Urine Pregnancy Test[2]	X														X		
Clinical Labs (Chem/Hem)	X[3]															X	
Symptoms/AEs[4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Comfort Test[5]						X			X			X			X		
Visual Acuity (ETDRS)	X	X	X			X			X			X			X		
Pupil size			X									M3			X		
IOP	X	X[6]	X[6]	X[6]	X[6]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biomicroscopy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Gonioscopy[7]/Pachymetry[8]	G/P																
Visual Field[9]	X											M3			X		
Ophthalmoscopy (dilated)	X													M3			X
Eye-Drop Instillation Evaluation.	X																
Study Dose (Self-admin)						X			X			X			X		
Study Medications Dispensed					X			X			X			X			
Study Medications Collected						X[10]			X[10]			X[10]			X[10]		
Study Completed																	X

Abbreviations: D = Day; W = Week; M = Month; HR/BP = Heart Rate/Blood Pressure; Chem/Hem = Chemistry/Hematology; AE = Adverse Event; ETDRS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; IOP = Intraocular Pressure; G = Gonioscopy; P = Pachymetry; Self-admin = Self-administered

Confidential

Early Discontinuation: Visit 9.0 procedures were to be completed plus a dilated ophthalmoscopy examination.

Dosing: Investigational staff instructed subjects to administer their masked medication at home in both eyes between 07:30-08:30 hours and 20:00-22:00 hours except during site visit days. During site visits, subject brought their medication to the office to self-administer the AM dose 30 minutes AFTER the first IOP measurement.

Visit Requirements: IOP measurements at all visits are to be made within ± 30 minutes of the protocol specified times of 08:00, 10:00 and 16:00 hours with the exception of the screening visit.

IOP Requirements: At Qualification Visit #1 and/or #2, individuals who do NOT meet the requirements for minimum qualifying IOPs (IOP > 20 mmHg and < 30 mmHg) may return for up to 2 additional qualification visits within 1 week of failing the first. Those that were ≥ 30 mmHg (in both eyes) at Qualification Visit #1 or #2 were not allowed to return.

1. Subjects using ocular hypotensive medications had to undergo a minimum washout period.
2. Urine pregnancy test for women of childbearing potential was required.
3. For subjects who were unable or unwilling to have blood drawn for clinical labs at Visit 1 (Screening) could have the blood sample 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 queried at each visit "How are you feeling?" and TEAEs beginning at Visit 4 (Qualification Visit #2) were documented on the AE form. Additional symptoms reported after screening and before randomization were documented on the Medical History form. AEs were recorded for every study visit (ie, at 08:00, 10:00, and 16:00 hours) as needed.
5. Comfort test: At 08:00 hour for study drug visits, subjects were queried "Did you experience any discomfort when placing the drops in your eyes?"
6. Individuals returning at an unscheduled visit within 1 week were required to only remeasure IOP in both eyes.
7. Gonioscopy evaluation up to 3 months prior to randomization was acceptable.
8. Pachymetry within one week of Screening was acceptable.
9. 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 (eg, 30-2 or 24-2 Humphrey) and reliability.
10. Collect used kit(s) dispensed during the previous visit.

2.7.6.14.1.7　　併用禁止薬及び併用禁止療法

治験期間中、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）及びプロスタグランジン類の併用は禁止された。

投与経路にかかわらず、コルチコステロイドを含む全身用薬剤は治験期間中禁止された。ステロイド以外の眼圧に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一貫して使用された。

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。

通常の眼科診断用薬剤（フルオレセインや局所麻酔薬等）の使用は許可された。

2.7.6.14.1.8　　評価項目

(1)　有効性評価項目

1)　主要評価項目

- 試験眼のベースライン最大眼圧が25 mmHg未満（8:00、10:00及び16:00）で本試験に参加した被験者について、投与後2週、6週及び3ヵ月来院時の15日目～90日目の8:00、10:00及び16:00の全ての時点における非劣性境界値を1.5 mmHgとしたときの0.02% STN1013900 QD投与の0.5%チモロールBID投与に対する非劣性

2)　副次評価項目

- 試験眼のベースライン最大眼圧が26 mmHg未満及び27 mmHg未満（8:00、10:00及び16:00）で本試験に参加した被験者について、投与後2週、6週及び3ヵ月来院時の投与後2週（15日目）～3ヵ月（90日目）の8:00、10:00及び16:00の全ての時点における非劣性境界値を1.5 mmHgとしたときの0.02% STN1013900 QD投与の0.5%チモロールBID投与に対する非劣性
- 投与後の各時点におけるベースライン眼圧からの平均変化量
- 各時点における日中眼圧で調整したベースラインからの平均変化率
- 投与後の各時点及び各来院時における平均日中眼圧値及び日中眼圧のベースラインからの平均変化量

(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。

- 眼症状／有害事象
- 眼の快適性検査
- 角膜厚測定及び隅角鏡検査（スクリーニングのみ）
- 眼圧
- ETDRSによる矯正視力
- 瞳孔径
- 角膜、結膜、前房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）。

- 散瞳下眼底検査
- 視野
- 心拍数及び血圧
- 臨床検査所見
- 妊娠可能な女性に対する尿妊娠検査

2.7.6.14.1.9 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。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）が含まれた。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要約され、無作為化された集団についてリスト化された。

人口統計学的特性及びベースライン特性について、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、連続測定は投与を唯一の説明変数とする分散分析モデルを使用して検定された。

(3) 有効性

1) 主要評価項目

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 分布信頼区間を用いて実施した。95%信頼区間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、帰無仮説を棄却、対立仮設を支持し、0.02% STN1013900 が 0.5% チモロールに対して臨床的非劣性を示すと判断した。

主解析は観測されたデータのみ（補完なし）を用いて PP 解析対象集団に対して行われ、副次的解析には時間に関連する測定値の最終観測値による欠測値の補完法 (LOCF)、時間に関連する測定値のベースライン値による欠測値の補完法 (BOCF) 及び結果の頑健性を決定するために多重代入法が用いられた。また、ITT 解析対象集団を対象に上記の解析を再度実施し、結果の頑健性を確認することとした。

主要評価項目の副次解析では、PP 解析対象集団を用いて、所定の来院時及び時点の眼圧を反応、ベースライン眼圧を共変量、投与を主効果因子とする線形モデルを用いた。ベースライン眼圧は、投与前の対応する時点における最終非欠測値と定義した。平均日中眼圧 (LS Mean) の STN1013900 群とチモロール群との群間差及び 95%信頼区間を示した。また、各時点及び各来院時におけるベースライン眼圧からの変化量について、STN1013900 群とチモロール群との間で群間差（STN1013900-チモロール）の 95%t 分布信頼区間を含む 2 標本 t 検定を実施した。

2） 副次評価項目

副次評価項目である各時点及び各来院時のベースライン眼圧からの変化量並びに平均日中眼圧値及び日中眼圧のベースラインからの変化量についても同様の解析を実施した。ベースライン眼圧を共変量として含む線形モデル解析は、所定の来院及び時点での眼圧値についてのみ実施し、ベースラインからの変化量については示さないことに注意する。

また、各時点の個々の眼圧値については、ベースラインを共変量、投与、来院、時点、来院別投与、時点別治療、時点別投与、時点別来院、来院別時点別投与を固定効果、被験者をランダム効果とした反復測定混合効果モデルを実施した。無構造共分散構造を用いて、被験者内、来院間及び時点間の分散をモデル化した。このモデルでは、時点内及び時点間、来院で分散及び共分散が異なることがある。来院別投与、時点別投与、時点別来院、来院別時点別投与の相互作用により、来院や時点の中で投与群の眼圧の変化率が異なることがある。このモデルは投与後 2 週、6 週及び 3 ヵ月の来院で実施された。

各時点及び各来院時の日中眼圧で調製したベースライン眼圧からの変化率について、STN1013900 群とチモロール群との間で群間差（STN1013900-チモロール）の 95%t 分布信頼区間を含む 2 標本 t 検定を実施した。

平均日中眼圧値は、投与後 2 週、6 週及び 3 ヵ月の各来院時の 3 回の日中眼圧測定値を平均して算出した。日中眼圧のベースライン平均値は、1 日目の 3 回の眼圧測定の平均値として算出した。平均日中眼圧値のベースラインからの平均変化量は、投与後 2 週、6 週、3 ヵ月の各来院時の 3 時点の平均値からベースラインの平均日中眼圧値を差し引くことで算出した。

(4) 安全性

細隙灯顕微鏡検査及び散瞳下眼底検査の測定値は、離散変数による要約統計量を用いて各測定時点で要約した。視力データは、ベースラインからの変化量を含む連続変数による要約統計量 (logMAR) を用いて、各時点で要約した。ベースラインからの最大の変化について、ベースラインからのライン数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を含む離散変数の要約を作成した。瞳孔径は、連続変数の要約統計量を用いて各来院時で要約し、さらに投与群別及び来院別にベースラインから各来院時までの変化量を要約した。バイタルサインは、連続変数の要約統計量を用いて各来院時で要約し、さらに投与群別及び来院別にベースラインから各来院時までの変化量を要約した。眼圧データは、試験眼と対側眼の両方について、連続変数の要約統計量を用いて各来院時及び各時点で要約し、さらにベースラインからの変化量を要約した。

有害事象の報告用語を MedDRA のシソーラス（19.0 版）用語に当てはめ、データ一覧に示した。治験薬投与下で発現した有害事象は、治験薬の初回投与後に発現したものであり、器官別大

分類 (SOC) 及び各 SOC 内の基本語 (PT) 別に頻度及び割合を用いて、投与群別に要約した。眼及び眼以外の有害事象については別々に要約した。これらの要約は、治験薬との関連性及び重症度別にも示した。Fisher の正確検定を用いて、各有害事象が発現した被験者の割合の群間差を検定した（SOC 及び PT）。

2.7.6.14.2 結果の要約

2.7.6.14.2.1 症例の内訳

症例の内訳は、無作為化集団（全被験者）と最大ベースライン眼圧 25 mmHg 未満の被験者でそれぞれ表 2.7.6.14-2 と表 2.7.6.14-3 に示すように同様であった。

表 2.7.6.14-2. Summary of Subject Disposition by Treatment Group (All Subjects)

	0.02% STN1013900 QD N=351 n (%)	Timolol 0.5% BID N=357 n (%)	All Subjects N=708 n (%)
Number of Randomized Subjects	351	357	708
Analysis Populations[1]			
Safety	351 (100.0)	357 (100.0)	708 (100.0)
Intent-to-Treat (ITT)	351 (100.0)	357 (100.0)	708 (100.0)
Per Protocol (PP)	306 (87.2)	316 (88.5)[2]	622 (87.9)
Study Completion			
Completed	243 (69.2)	314 (88.0)	557 (78.7)
Discontinued	108 (30.8)	43 (12.0)	151 (21.3)
Missing	0	0	0
Reason for Subject Discontinuation			
Adverse Event	68 (19.4)	8 (2.2)	76 (10.7)
Withdrawal of Consent	12 (3.4)	16 (4.5)	28 (4.0)
Non-Compliant	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
Lost to Follow-Up	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
Lack of Efficacy	12 (3.4)	1 (0.3)	13 (1.8)
Disallowed Concurrent Medication	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.6)
Investigator Decision	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (0.8)
Protocol Violation	5 (1.4)	4 (1.1)	9 (1.3)
Death	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Other	5 (1.4)	2 (0.6)	7 (1.0)
Protocol Deviations[3]			
Any Deviations	178 (50.7)	167 (46.8)	345 (48.7)
Major Deviations	46 (13.1)	43 (12.0)	89 (12.6)
Minor Deviations	154 (43.9)	150 (42.0)	304 (42.9)

Percentages are based on the total number of subjects (N) in a given treatment group

1. For the treatment assignments, ITT uses as Randomized; Safety and PP use as Treated
2. One subject was removed from the Interim PP population after the Month 3 interim analysis.
3. 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 5.3.5.1-12 Table 14.1.2.2

表 2.7.6.14-3. Summary of Subject Disposition by Treatment Group (Subjects with Maximum Baseline IOP < 25 mmHg)

	0.02% STN1013900 QD N=214 n (%)	Timolol 0.5% BID N=209 n (%)	All Subjects N=423 n (%)
Number of Randomized Subjects	214	209	423
Analysis Populations [1]			
Safety	214 (100.0)	209 (100.0)	423 (100.0)
Intent-to-Treat (ITT)	214 (100.0)	209 (100.0)	423 (100.0)
Per Protocol (PP)	186 (86.9)	186 (89.0) [2]	372 (87.9)
Study Completion			
Completed	160 (74.8)	188 (90.0)	348 (82.3)
Discontinued	54 (25.2)	21 (10.0)	75 (17.7)
Missing	0	0	0
Reason for Subject Discontinuation			
Adverse Event	34 (15.9)	5 (2.4)	39 (9.2)
Withdrawal of Consent	7 (3.3)	7 (3.3)	14 (3.3)
Non-Compliant	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.7)
Lost to Follow-Up	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Lack of Efficacy	3 (1.4)	0	3 (0.7)
Disallowed Concurrent Medication	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.7)
Investigator Decision	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
Protocol Violation	3 (1.4)	2 (1.0)	5 (1.2)
Death	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Other	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
Protocol Deviations[3]			
Any Deviations	107 (50.0)	91 (43.5)	198 (46.8)
Major Deviations	29 (13.6)	23 (11.0)	52 (12.3)
Minor Deviations	92 (43.0)	83 (39.7)	175 (41.4)

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 PP use as Treated
2. One subject was removed from the Interim PP population after the Month 3 interim analysis.
3. 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 5.3.5.1-12 Table 14.1.2.1

2.7.6.14.2.2 解析対象集団

最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の PP 解析対象集団（主要有効性集団）には 372 例が含まれ、最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の ITT 解析対象集団には 423 例が含まれた（表 2.7.6.14-3）。全 PP 解析対象集団には 622 例が含まれ、全 ITT 解析対象集団には 708 例が含まれた（表 2.7.6.14-2）。

Confidential

2.7.6.14.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

(1) 人口統計学的及び他の基準値の特性（最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の無作為化集団）

最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の無作為化集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を以下に示した（表 2.7.6.14-4）。

最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の無作為化集団の 423 例の投与群間において、人口統計学的特性及びベースライン特性は類似していた。女性 (64.1%) が男性 (35.9%) より多く、平均年齢は 64.0 (±11.9) 歳（範囲 18～91 歳）で、被験者の大多数は白人 (74.9%) であった。全体的に、65 歳以上 (54.1%) の被験者は 65 歳未満 (45.9%) の被験者より多かった。主な虹彩の色は茶色/黒 (67.6%) で、次いで青/灰色/緑 (22.2%) であった。

表 2.7.6.14-4. Demographics and Baseline Characteristics: Randomized Subjects with Maximum Baseline IOP <25 mmHg

	0.02% STN1013900 QD N=214	Timolol 0.5% BID N=209	All Subjects N=423
Study Eye Diagnosis - n (%)			
Ocular Hypertension	77 (36.0)	71 (34.0)	148 (35.0)
Open Angle Glaucoma	137 (64.0)	138 (66.0)	275 (65.0)
Sex – n (%)			
Male	84 (39.3)	68 (32.5)	152 (35.9)
Female	130 (60.7)	141 (67.5)	271 (64.1)
Age (years)			
Mean	63.8	64.1	64.0
SD	12.74	11.02	11.91
Median	66.0	66.0	66.0
Range (Min, Max)	(18, 89)	(29, 91)	(18, 91)
Age (years) – n (%)			
<65	100 (46.7)	94 (45.0)	194 (45.9)
≥65	114 (53.3)	115 (55.0)	229 (54.1)
Race – n (%)			
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Asian	6 (2.8)	4 (1.9)	10 (2.4)
Black or African American	52 (24.3)	42 (20.1)	94 (22.2)
Native American	0	0	0
White	156 (72.9)	161 (77.0)	317 (74.9)
Multiple	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Other	0	0	0
Ethnicity – n (%)			
Hispanic or Latino	56 (26.2)	59 (28.2)	115 (27.2)
Not Hispanic or Latino	158 (73.8)	150 (71.8)	308 (72.8)
Iris Color - Study Eye – n (%)			
Blue/Grey/Green	44 (20.6)	50 (23.9)	94 (22.2)
Brown/Black	147 (68.7)	139 (66.5)	286 (67.6)
Hazel	23 (10.7)	20 (9.6)	43 (10.2)
Other	0	0	0
Time since Current Diagnosis (Weeks)			
Mean	360.6	330.5	345.7
SD	370.40	305.26	339.71
Median	262.0	233.5	254.0
Range (Min, Max)	(1, 2141)	(1, 1679)	(1, 2141)

Confidential

	0.02% STN1013900 QD N=214	Timolol 0.5% BID N=209	All Subjects N=423
Prior Hypotensive Therapy			
Combination Therapy	12 (5.6)	10 (4.8)	22 (5.2)
Prostaglandins (Monotherapy)	101 (47.2)	100 (47.8)	201 (47.5)
Other (Monotherapy)	18 (8.4)	19 (9.1)	37 (8.7)
No Prior Therapy	83 (38.8)	80 (38.3)	163 (38.5)

Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
Source: 添付資料 5.3.5.1-12 Table 14.1.1.1

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性（全無作為化集団）

PP解析対象集団全体の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、以下（表 2.7.6.14-5）に要約した。結果は、主要有効性集団（ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の無作為化集団）の結果と同様であった。

表 2.7.6.14-5. Demographics and Baseline Characteristics: All Randomized Subjects

	0.02% STN1013900 QD N=351	Timolol 0.5% BID N=357	All Subjects N=708
Study Eye Diagnosis - n (%)			
Ocular Hypertension	128 (36.5)	113 (31.7)	241 (34.0)
Open Angle Glaucoma	223 (63.5)	244 (68.3)	467 (66.0)
Sex – n (%)			
Male	143 (40.7)	120 (33.6)	263 (37.1)
Female	208 (59.3)	237 (66.4)	445 (62.9)
Age (years)			
Mean	64.1	64.5	64.3
SD	11.55	10.97	11.25
Median	65.0	66.0	65.5
Range (Min, Max)	(18, 89)	(29, 91)	(18, 91)
Age (years) – n (%)			
<65	165 (47.0)	164 (45.9)	329 (46.5)
≥65	186 (53.0)	193 (54.1)	379 (53.5)
Race – n (%)			
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1(0.3)	1 (0.1)
Asian	7 (2.0)	6 (1.7)	13 (1.8)
Black or African American	84 (23.9)	75 (21.0)	159 (22.5)
Native American	0	0	0
White	259 (73.8)	274 (76.8)	533 (75.3)
Multiple	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Other	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Ethnicity – n (%)			
Hispanic or Latino	89 (25.4)	87 (24.4)	176 (24.9)
Not Hispanic or Latino	262 (74.6)	270 (75.6)	532 (75.1)
Iris Color - Study Eye – n (%)			
Blue/Grey/Green	74 (21.1)	90 (25.2)	164 (23.2)
Brown/Black	241 (68.7)	227 (63.6)	468 (66.1)
Hazel	36 (10.3)	40 (11.2)	76 (10.7)
Other	0	0	0
Time since Current Diagnosis (Weeks)			
Mean	364.1	344.2	354.1

	0.02% STN1013900 QD N=351	Timolol 0.5% BID N=357	All Subjects N=708
SD	367.25	341.06	354.19
Median	265.0	231.0	254.0
Range (Min, Max)	(1, 2141)	(1, 1791)	(1, 2141)
Prior Hypotensive Therapy			
Combination Therapy	24 (6.8)	21 (5.9)	45 (6.4)
Prostaglandins (Monotherapy)	163 (46.4)	167 (46.8)	330 (46.6)
Other (Monotherapy)	34 (9.7)	34 (9.5)	68 (9.6)
No Prior Therapy	130 (37.0)	135 (37.8)	265 (37.4)

Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
Source: 添付資料 5.3.5.1-12 Table 14.1.1.2

2.7.6.14.2.4 有効性

(1) 主要評価項目

主要有効性解析対象集団（最大ベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の PP 解析対象集団）で、0.02% STN1013900 点眼液により平均眼圧に 9 つの測定時点（投与後 2 週、6 週及び 3 ヵ月の 8:00、10:00 及び 16:00）すべてで、臨床的に意義があり、統計的にも有意な ($p<0.0001$) ベースラインからの低下が認められた。

表 2.7.6.14-6. Mean IOP by Visit: PP Population with Baseline IOP <25 mmHg

Study Visit and Time Point		0.02% STN1013900 QD		Timolol 0.5% BID	
		N	IOP	N	IOP
Baseline	08:00	186	22.40	186	22.44
	10:00	186	21.06	186	21.27
	16:00	186	20.69	186	20.69
Day 15	08:00	184	17.68	183	17.51
	10:00	181	16.55	183	16.71
	16:00	181	16.32	183	16.92
Day 43	08:00	177	17.84	183	17.60
	10:00	177	16.75	182	16.98
	16:00	176	16.57	182	16.67
Day 90	08:00	167	17.86	179	17.29
	10:00	166	16.90	179	16.69
	16:00	165	16.73	179	16.80

Baseline = Qualification Visit 2 (Visit 3)
Source: 添付資料 5.3.5.1-12 Table 14.2.1.1.1

0.02% STN1013900 1 日 1 回（QD、午後）投与は、主要有効性評価項目である、0.5%チモロール 1 日 2 回（BID、午前及び午後）投与に対する非劣性を示した。

Confidential

表 2.7.6.14-7. Mean IOP Difference from Timolol by Visit: PP Population with Baseline IOP < 25 mmHg

Study Visit and Time Point		0.02% STN1013900 QD	
		Difference from Timolol	95% CI
Day 15	08:00	0.17	(-0.43, 0.77)
	10:00	-0.16	(-0.73, 0.41)
	16:00	-0.60	(-1.16, -0.04)
Day 43	08:00	0.25	(-0.34, 0.83)
	10:00	-0.22	(-0.82, 0.37)
	16:00	-0.10	(-0.66, 0.46)
Day 90	08:00	0.56	(-0.02, 1.15)
	10:00	0.21	(-0.37, 0.79)
	16:00	-0.07	(-0.68, 0.55)

Difference = STN1013900 – Timolol
Difference from timolol 0.5% and two-sided CIs are based on 2-sample t-tests comparing 0.02% STN1013900 QD vs timolol 0.5% BID.
Source: 添付資料 5.3.5.1-12 Table 14.2.1.1.1

(2) 副次評価項目

0.02% STN1013900 点眼液は、予め規定した副次的有効性解析対象集団である最大ベースライン眼圧が 30 mmHg 未満の被験者において、95%信頼区間の上限がすべての時点で 1.5mmHg 以内（小数点以下 2 桁目を四捨五入）であり、0.5%チモロール点眼液に対する非劣性の基準を満たした。

表 2.7.6.14-8. Mean IOP Difference from Timolol by Visit (PP Population of All Subjects)

Study Visit and Time Point		0.02% STN1013900 QD	
		Diff.	95% CI
Day 15	08:00	0.60	(0.02, 1.17)
	10:00	0.13	(-0.42, 0.69)
	16:00	-0.09	(-0.62, 0.44)
Day 43	08:00	0.93	(0.35, 1.52)
	10:00	0.23	(-0.31, 0.78)
	16:00	0.01	(-0.54, 0.56)
Day 90	08:00	0.89	(0.30, 1.49)
	10:00	0.70	(0.13, 1.27)
	16:00	0.36	(-0.20, 0.93)

Difference = STN1013900– Timolol
Difference from timolol 0.5% and two-sided CIs are based on 2 sample t-tests comparing 0.02% STN1013900 vs timolol 0.5%.
Source: 添付資料 5.3.5.1-12 Table 14.2.1.2.1

2.7.6.14.2.5 安全性

有害事象の精査、並びに眼パラメータ及びバイタルサインの評価に基づき、OAG 又は OHT の被験者において 0.02% STN1013900 点眼液の QD 投与は安全で、忍容性は概して良好であった。

- いずれの投与群でも、治験薬と関連のある重篤な TEAE は認められなかった。
- STN1013900 投与群の被験者に報告されたほとんど (95.0%) の TEAE（眼及び眼以外）は、軽度又は中等度であった。
- 中止に至った TEAE は、STN1013900 群の 20.2%、チモロール群の 3.1%に認められた 。

表 2.7.6.14-9. Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group: Safety Population

	0.02% STN1013900 QD N=351 n(%)	Timolol 0.5% BID N=357 n (%)
Number of TEAEs	1061	462
Number of Subjects with at least one TEAE	281 (80.1)	215 (60.2)
Number of Ocular TEAEs	938	322
Number of Subjects with at least one Ocular TEAE	267 (76.1)	180 (50.4)
Number of Non-Ocular TEAEs	123	140
Number of Subjects with at least one Non-Ocular TEAE	82 (23.4)	91 (25.5)
Number of Serious TEAEs	11	12
Number of Subjects with at least one Serious TEAE	8 (2.3)	10 (2.8)
Number of Treatment Related TEAEs	793	247
Number of Subjects with at least one Treatment-Related TEAE	241 (68.7)	152 (42.6)
Number of Treatment-Related Serious TEAEs	0	0
Number of Subjects with TEAEs by Maximum Severity		
Mild	164 (46.7)	157 (44.0)
Moderate	103 (29.3)	51 (14.3)
Severe	14 (4.0)	7 (2.0)
Unknown/missing	0	0
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Test Article Discontinuation	71 (20.2)	11 (3.1)
Number of Subjects with TEAEs Resulting in Death	1 (0.3)	0

Percentages are based on the number of subjects (N) in a given treatment group for the population being analyzed.
Source: 添付資料 5.3.5.1-12 Table 14.3.1.2

- 最も高頻度に報告された TEAE は、結膜充血、渦巻き角膜及び滴下投与部位痛であった。結膜充血は主に軽度で散発的であった。
- 細隙灯顕微鏡検査所見（上記の記載を除く）、眼底検査所見、陥凹乳頭径比、視野、瞳孔径及び血圧に関して、投与群間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.14-10. Ocular Adverse Events Occurring in ≥ 5.0% of Subjects in Any Treatment Group: Safety Population

System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	0.02% STN1013900 QD (N=351) n (%)	Timolol 0.5% BID (N=357) n (%)	All Subjects (N=708) n (%)
Eye Disorders			
Conjunctival Hyperaemia	168 (47.9)	33 (9.2)	201 (28.4)
Cornea Verticillata	86 (24.5)	0	86 (12.1)
Conjunctival Haemorrhage	56 (16.0)	11 (3.1)	67 (9.5)
Lacrimation Increased	26 (7.4)	5 (1.4)	31 (4.4)
Erythema of Eyelid	26 (7.4)	2 (0.6)	28 (4.0)
Vision Blurred	22 (6.3)	4 (1.1)	26 (3.7)
General Disorders and Administration Site Conditions			
Instillation Site Pain	83 (23.6)	92 (25.8)	175 (24.7)
Instillation Site Erythema	36 (10.3)	4 (1.1)	40 (5.6)
Investigations			
Vital Dye Staining Cornea Present	34 (9.7)	24 (6.7)	58 (8.2)